ORSAY

N° D'Ordre

1656

THESE

PRESENTEE A

L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

ASTIER Alain

Synthèses d'azides tertiaires en série cyclanique et stéroïdique

Application à la préparation d'amino-14 Cardénolides

Soutenue le 02 Juin 1976 devant la Commission d'examen

MM FETIZON Président

GOLFIER
PLAT
KHUONG-HUU
LONGEVIALLE
LUKACS

} Examinateurs

ORSAY
n° d'ordre :

1656

UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

THESE

présentée

Pour obtenir

Le ~~grade~~ de DOCTEUR ES-SCIENCES

PAR

ASTIER Alain Louis

SUJET : Synthèses d'azides tertiaires en série cyclanique et stéroïdique. Application la préparation d'amino-14 Cardenolides.

soutenue le 02 JUIN 1976 devant la Commission d'examen

MM. FETIZON Président

GOLFIER

PLAT

KHUONG HUU

LONGEVIALLE

LUKACS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur Marcel FETIZON,

Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay,

qui m'a fait le grand honneur de
présider le jury de cette thèse.

A Monsieur Michel GOLFIER,

Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay,

A Monsieur Michel PLAT,

Professeur à la Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de Paris XI,

A Monsieur Pierre LONGEVIALLE,

Maître de Recherche au C.N.R.S.,

A Monsieur Gabor LUKACS,

Maître de Recherche au C.N.R.S.,

A Monsieur KHUONG-HUU,

Maître de Recherche au C.N.R.S.,

qui ont accepté de juger ce travail.

A Monsieur Pierre POTIER,

Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles
du Centre National de la Recherche Scientifique,

qui m'a fait le grand honneur de
m'accueillir dans ses laboratoires,

A Monsieur Robert GOUTAREL,

Directeur de Recherche au
Centre National de la Recherche Scientifique,

qui m'a confié le sujet de cette
thèse et m'a prodigué tant de marques
d'intérêt et de bienveillance,

En hommage de respectueuse et
profonde gratitude.

A Monsieur Q. KHUONG-HUU,

Maître de Recherche au
Centre National de la Recherche Scientifique,

qui m'a accueilli dans son laboratoire et qui a dirigé ce travail,

En témoignage de mes vifs remerciements.

A Monsieur Ange PANCRAZI,

Attaché de Recherche au
Centre National de la Recherche Scientifique,

qui, par ses critiques aussi constructives que compétentes, m'a permis de mener à bien ce travail et dont l'attitude particulièrement amicale m'a tant aidé,

En témoignage de sincère et très amicale reconnaissance.

A mes parents,

pour leur affection et les sacrifices qu'ils ont consentis pour la poursuite de mes études,

A ma femme,

dont le soutien moral m'a été infiniment précieux,

A JEAN et à PHILIPPE,

A ma famille,

A la mémoire de mon beau-père,

A PATRICE,

A tous mes amis,

Je dédie ce travail.

AVANT - PROPOS

"C'est un grand ornement que la Science et un outil de merveilleux services."

Montaigne, Essais

Il est connu que l'introduction, sur une structure biologiquement active, d'une fonction amine, induit, de façon quasi-constante, une modification importante, et souvent favorable, de son activité pharmacologique.

La présence d'un hydroxyle tertiaire 14β dans les cardénolides, génines stéroïdiques des hétérosides cardiotoniques, a toujours été considérée comme indispensable à l'action cardiovasculaire de telles molécules.

Il semblait donc raisonnable de penser que la substitution de cet hydroxyle par une fonction amine entraînerait une modification intéressante de l'activité pharmacologique de ces cardénolides.

C'est dans ce but que M. le Docteur R. GOUTAREL, Directeur de Recherche au C.N.R.S., a bien voulu nous confier, sous la direction de M. Q. KHUONG-HUU, Maître de Recherche, la synthèse d'amino-14 cardénolides ; synthèse que a necessité une étude systématique de l'introduction, à partir d'oléfines ou d'alcools, de fonctions azides tertiaires en séries cyclanique et stéroïdique.

Mais, je ne saurais commencer cet exposé sans remercier :

. Monsieur X. LUSINCHI, Directeur de Recherche et Madame F. KHUONG-HUU, Maître de Recherche, qui m'ont fait bénéficier de leur grande expérience en chimie ;

. Le Centre National de la Recherche Scientifique pour son aide matérielle à ce travail ;

. Mes camarades de laboratoire, et particulièrement : B. DELPECH, J. EINHORN, I. KABORE et Y. LETOURNEUX, pour de nombreuses et fructueuses discussions et pour l'ambiance stimulante qu'ils ont su créer.

Je tiens à remercier également :

. C. MONNERET, J.C. FLORENT, M. BENECHIE et J. SANTA-MARIA, pour d'amicales discussions ;

. M. B. SEPTE du service de R.M.N., le service de Microanalyse et de Spectrométrie de Masse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles ;

. Monsieur M.L. GIRARD, Pharmacien Chef de l'Hopital Lariboisière, qui m'a accueilli dans son service et tous mes collègues, Attachés et Internes, de la Salle de Garde.;

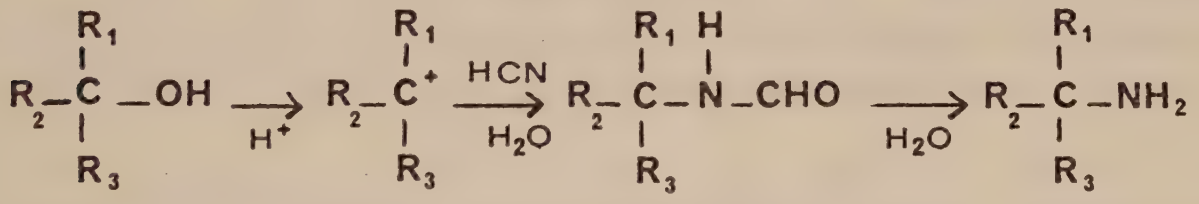
. Tous mes camarades de l'I.C.S.N. qui, à des titres divers, m'ont aidé ou conseillé.

PARTIE THEORIQUE

INTRODUCTION

La formation d'amides N-substituées par addition de nitriles sur des composés générateurs d'ions carboniums en milieu acide (alcools, oléfines) a été discutée, pour la première fois, par RITTER et MINIERI [1].

L'utilisation comme nucélophile de l'acide cyanhydrique conduit à la N-alkylformamide générant par hydrolyse la carbinamine tertiaire.



Cependant, un des facteurs limitants de la réaction de RITTER reste sa faible régiosélectivité. En effet, l'étude des revues récentes sur cette réaction [2] montre que de nombreux autres groupements fonctionnels sont susceptibles de réagir et que d'autre part le degré de substitution des oléfines ou des alcools ne joue qu'un faible rôle dans leurs réactivités.

Il semblait donc intéressant de disposer d'une méthode de synthèse régio et stéréosélective de carbinamines* tertiaires dans des conditions suffisamment douces pour être applicable à des molécules polyfonctionnelles complexes, produits naturels par exemple (terpènes, stéroïdes, alcaloïdes).

L'introduction d'une fonction azide tertiaire, par utilisation d'une solution benzénique d'acide azothydrique en présence d'un acide de Lewis comme l'éthérate de trifluorure de bore complexant le site réactionnel de la molécule (oléfine, alcool), avait déjà été réalisée par PANCRAZI et KHUONG-HUU [3] en série stéroïdique.

Nous avons donc été conduits à étudier plus systématiquement cette réaction et, notamment, la réactivité des oléfines en fonction de leur degré de substitution.

C'est ainsi que nous avons, dans un premier temps, étudié l'introduction de fonctions azides tertiaires en série cyclanique et précisé l'intérêt synthétique de tels azides conduisant, par réduction, aux carbinamines tertiaires et, par transposition acido-catalysée avec agrandissement de cycle, à des imines et amines cycliques.

Dans un deuxième temps, l'utilisation de modèles stéroïdiques a permis d'étudier l'aspect stéréochimique de cette réaction et de montrer sa remarquable régio et stéréospécificité dans de nombreux exemples.

Nous avons enfin, dans un dernier temps, appliqué les connaissances acquises sur cette réaction à la synthèse d'amino-14 cardénolides, molécules dérivées des hétérosides cardiotoniques, à potentialité pharmacologique éventuelle.

---

* Le terme "carbinamine tertiaire" est proposé pour les amines du type $(R_1, R_2, R_3)NH_2$ par analogie avec les carbinols tertiaires $(R_1, R_2, R_3)C\text{-}OH$ et par référence [2] à la littérature anglo-saxone.

Le plan adopté pour l'exposé de ce travail sera donc le suivant :

PARTIE THEORIQUE

PARTIE I : SYNTHESE D'AZIDE TERTIAIRE EN SERIE CYCLANIQUE

CHAPITRE I : Synthèse des azides tertiaires

CHAPITRE II : Intérêt synthétique des azides tertiaires

- A - Carbinamines tertiaires
- B - Décomposition acido-catalysée
- C - Conclusion.

PARTIE II : SYNTHESE D'AZIDES TERTIAIRES EN SERIE STEROÏDIQUE

CHAPITRE I : Stéréoïdes monofonctionnels

- A - Etude cinétique
- B - Discussion des résultats
  - 1 - Oléfines
    - a) oléfine trisubstituée
    - b) méthylène exocyclique
  - 2 - Alcools

CHAPITRE II : Stéroïdes polyfonctionnels

- A - Réactivité des prégnènes-5 substitués en 3 et 20
  - 1 - Dibenzyloxy-3β,(20R) prégnène-5
  - 2 - Diacétoxy-3β,(20R) prégnène-5
- B - Introduction d'une fonction azide en position 14
  - 1 - Réactivité du prégnène-14 et de l'acétate de 5-dihydroergostérol
  - 2 - Réactivité des diacétoxy-3β,(20S) prégnène-14 ; influence de la stéréochimie en 5 et en 17

a) diacétoxy-3β,(20S) prégnène-14 (17αH)
b) diacétoxy-3β,(20S) prégnène-14 (17βH)
c) diacétoxy-3β,(20S) prégnène-14 (17αH, 5βH)
d) discussion des résultats

3 - Synthèse d'azido et d'amino-14β cardénolides
a) réactivité de l'acétoxy-3β digitoxigénine et de la "β anhydro" acétoxy-3β digitoxigénine
b) synthèse des azido et amino-14β cardénolides
. préparation des cardénolides épimères en 17
. synthèse des azido-14β cardénolides
. synthèse des amino-14β cardénolides.

PARTIE III : METHODES PHYSIQUES APPLIQUEES A LA DETERMINATION DE LA STEREOCHIMIE D'AZIDES ET DE CARBINAMINES TERTIAIRES

CHAPITRE I : R.M.N. du ^{13}C

CHAPITRE II : Spectrométrie de masse.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Description des produits.

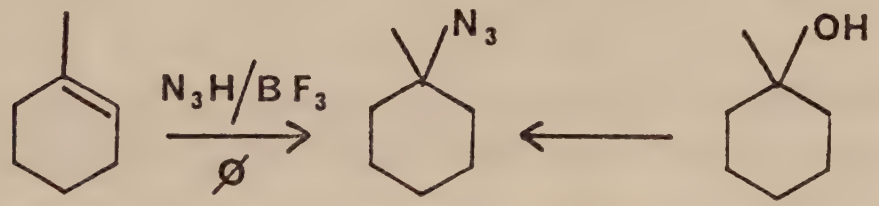
PARTIE 1

Synthèses d azides tertiaires en serie cyclanique

chapitre I

SYNTHESES D'AZIDES TERTIAIRES

Le méthyl-1 cyclohexène 1, soumis à l'action de l'acide azothydrique en solution benzénique (0,25N) en présence d'éthérate de trifluorure de bore (N_3H/BF_3*) conduit, avec d'excellents rendements, au méthyl-1 azido-1 cyclohexane 2, le méthyl-1 cyclohexanol 3 réagissant de façon identique.



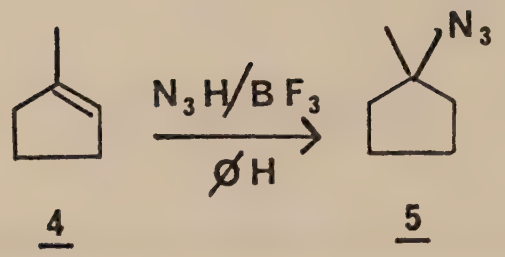
1 2 3

La diminution de la taille du cycle, ainsi que la nature du reste alkyle en 1, n'influent que faiblement sur le rendement de la réaction.

En effet, le méthyl-1 cyclopentène 4 conduit, dans les conditions précédentes, au méthyl-1 azido-1 cyclopentane 5.

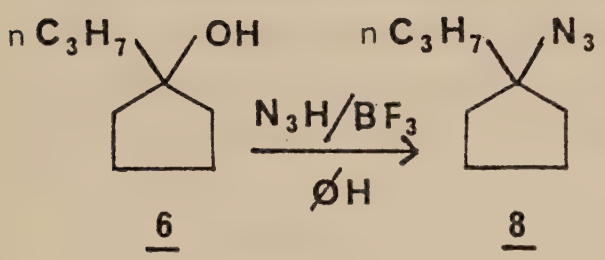
---

* Dans la suite du texte, l'éthérate de trifluorure de bore sera schématisé par BF_3.

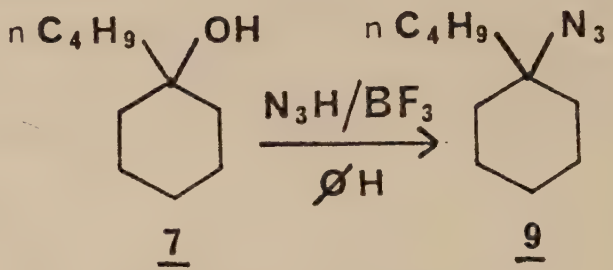


4 5

Le (n-propyl)-1 hydroxy-1 cyclopentane 6 et le (n-butyl)-1 hydroxy-1 cyclohexane 7 livrent respectivement, avec un rendement voisin de 70% en produit redistillé, le (n-propyl)-1 azido-1 cyclopentane 8 et le (n-butyl)-1 azido-1 cyclohexane 9.

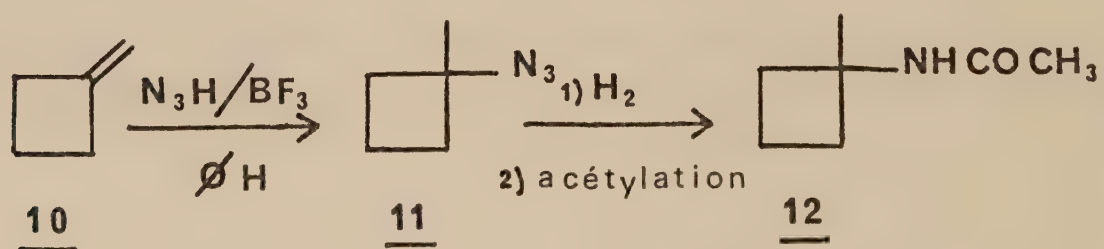


6 8



7 9

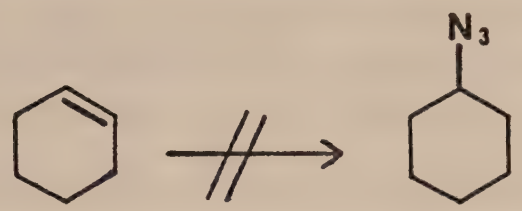
Le méthylène cyclobutane 10, traité par N_3H/BF_3 dans CH_2Cl_2, conduit à une huile incolore présentant une forte bande N_3 à 2100cm^{-1} en I.R. La structure de cet azide 11 est déterminée par hydrogénation (Pd/C 10%), puis acétylation conduisant ainsi au composé 12 identifié au N-(méthyl-1 cyclobutyl) acétamide 12, par comparaison avec un échantillon de synthèse [53].



10 11 12

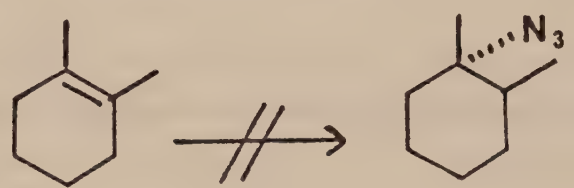
Par contre, le degré de substitution de l'oléfine peut jouer un rôle déterminant sur le déroulement de la réaction.

En effet, le cyclohexène 13, oléfine disubstituée, ne conduit pas, dans les conditions précédentes, à l'azide secondaire attendu.



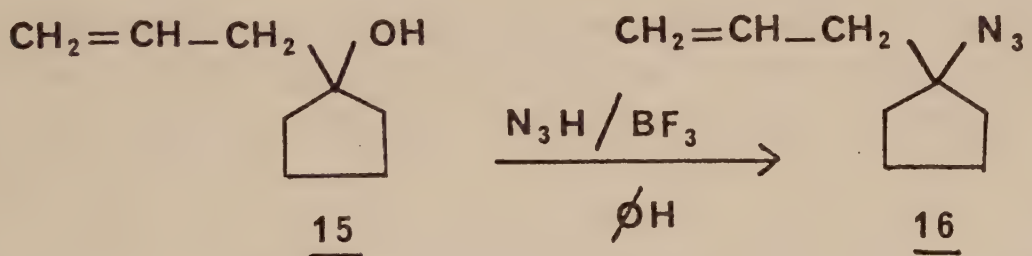
13

De même, le diméthyl-1,2 cyclohexène 14 ne réagit pas en présence de N_3H/BF_3.



14

Un premier exemple de la remarquable régiospécificité de la réaction est donné par le comportement d'un cyclanol bifonctionnel, comme l'allyl-1 hydroxy-1 cyclopentane 15, qui conduit à l'azide 16, le reste allyle ne réagissant pas dans les conditions de la réaction.



15 16

A la lueur de ces résultats, il est, dès à présent, possible de dégager certains critères de réactivité :

. les oléfines monosubstituées, di et tétrasubstituées ne réagissent pas dans les conditions du réactif N_3H/BF_3.

. les alcools tertiaires, les oléfines trisubstituées et les méthylènes exocycliques sont seuls susceptibles de conduire aux azides tertiaires correspondants.

La formation des azides tertiaires, à partir des oléfines, semble donc procéder, de façon très similaire à l'action des hydracides HX sur les oléfines conduisant aux halogénures tertiaires correspondants, l'addition du nucléophile $X^{\ominus}$ se faisant dans le sens Markownikoff.

Il en est de même à partir des alcools tertiaires où un mécanisme monomoléculaire d'élimination de l'hydroxyle par BF_3 conduirait à un carbocation tertiaire suffisamment stabilisé.

Ces mécanismes et leurs implications stéréochimiques seront discutés ultérieurement, lors de l'étude des modèles stéroïdiques.

---

chapitre II

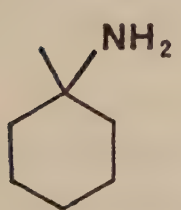
INTERET SYNTHETIQUE DES AZIDES TERTIAIRES

Les azides tertiaires précédemment obtenus présentent un intérêt double du point de vue synthétique :

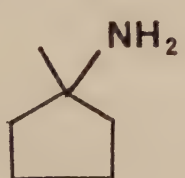
- par réduction : accès aux carbinamines tertiaires
- par décomposition acido-catalysée : accès aux imines et amines secondaires cycliques α-substituées avec extension de cycle.

I - SYNTHESE DE CARBINAMINES TERTIAIRES

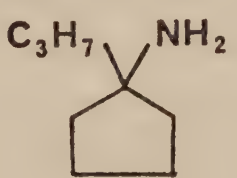
Par hydrogénation catalytique (Pd/C 10%), ou par réduction par $LiAlH_4$ dans l'éther, les azides tertiaires conduisent quantitativement aux carbinamines tertiaires correspondantes.



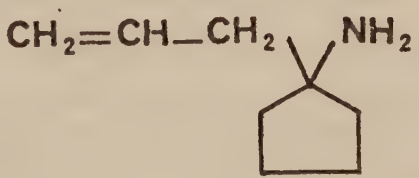
17



18



19



20

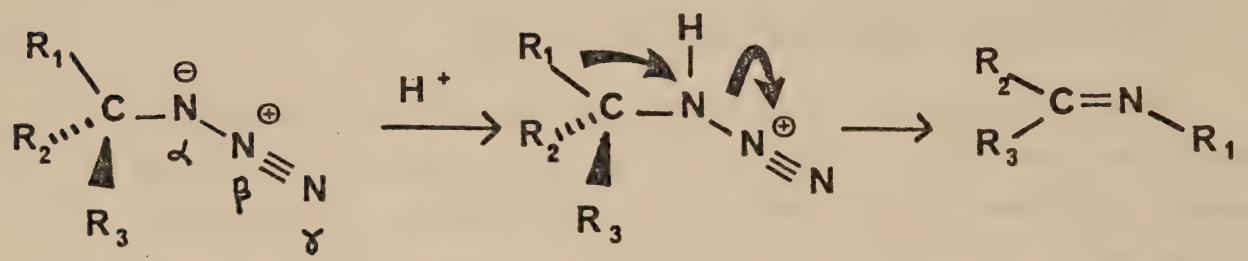
Les rendements sont en général très comparables, et souvent supérieurs, à ceux décrits dans la littérature [4,66] pour la réaction de Ritter ; de plus, la simplicité et la

rapidité de la méthode font que celle-ci est compétitive, pour la synthèse des carbinamines, avec la réaction de Ritter.

Enfin, le fait important, du point de vue synthétique, est la remarquable régiospécificité de la réaction qui permet un accès facile à des carbinamines tertiaires insaturées inaccessibles par les méthodes classiques (cas du composé 20 par exemple).

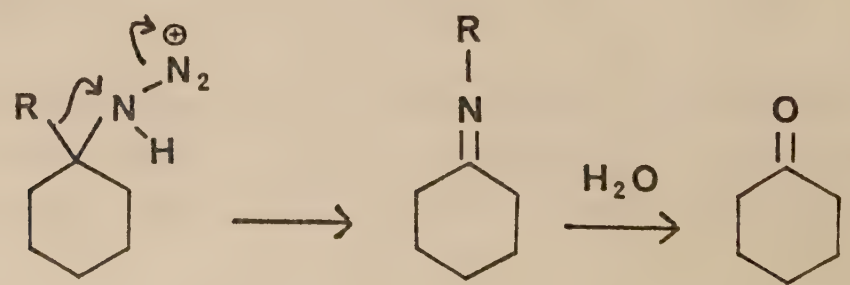
II - DECOMPOSITION ACIDO-CATALYSEE DES AZIDES TERTIAIRES

La décomposition acido-catalysée des azides et le problème de l'existence d'un intermédiaire nitrénium ont été largement abordés par plusieurs auteurs [5,6,7], mais les récents travaux de PANCRAZI et coll. [10] sur les azides stéroïdiques permettent d'évoquer un mécanisme de décomposition concertée avec migration d'un groupe alkyle R sur l'atome d'azote α du groupement azide, les liaisons C-R_1 et N_α-N_β devant être antipériplanaires.

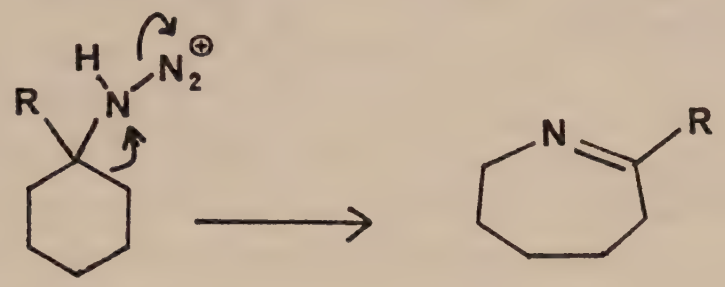


Dans le cas d'un azide tertiaire cyclanique, deux possibilités de migration étaient envisageables :

1 - Migration du reste R conduisant aux imines exocycliques qui, par hydrolyse, livrent les cétones cycliques correspondantes.



2 - Migration de la liaison C_1-C_2 avec agrandissement de cycle, la liaison C_1-C_2 étant en position trans antiparallèle à la liaison N_α-N_β, conduisant aux imines cycliques possédant un chaînon supplémentaire.



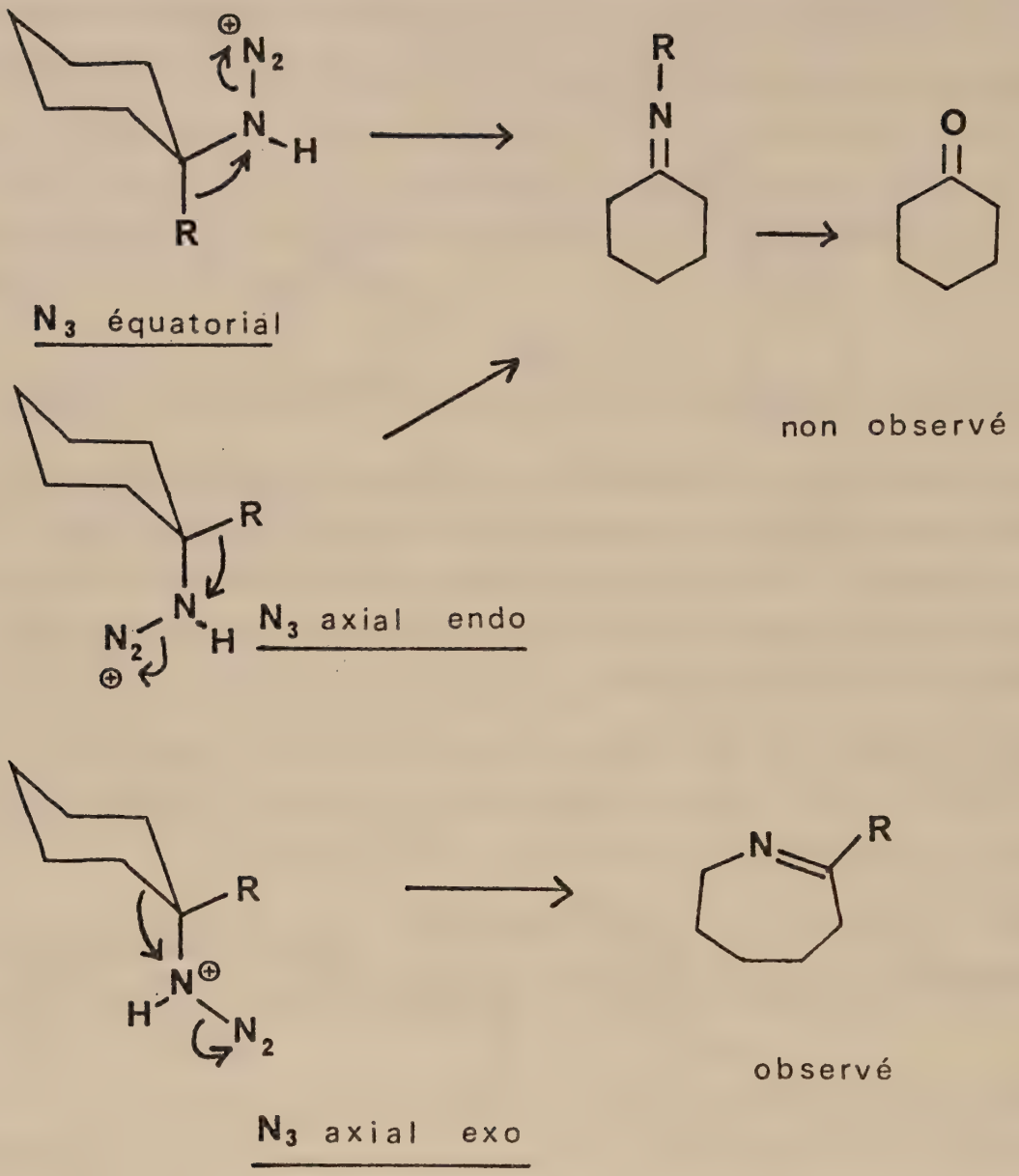
La réaction de CURTIUS [11,12] (NaN_3/H_2SO_4 concentré), appliquée aux oléfines trisubstituées et aux alcools tertiaires, conduit aux imines cycliques avec extension de cycle, mais les intermédiaires azides supposés n'avaient pas été, jusqu'à présent, isolés.

Dans le cas de nos azides tertiaires, la présence de cétones n'a pu être mise en évidence et seule la formation des imines cycliques α-substituées est observée.

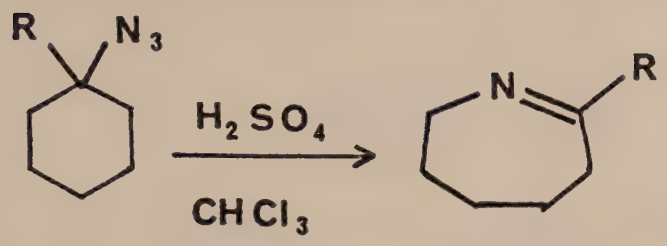
Ces faits sont en accord avec une conformation axiale du groupement azide tertiaire et équatoriale pour le reste alkyle R.

Une telle conformation privilégiée avait déjà été proposée pour les hydroxy-1 méthyl-1 cyclohexane par ALLINGER et coll. [20] et VEBEL et coll. [19].

Une conformation axiale du groupement azide implique que les atomes d'azote α et β ne pouvant, pour des raisons stériques évidentes, se trouver sous le plan moyen du cycle, présentent donc une orientation exo, la seule liaison pouvant migrer sur l'atome d'azote α étant alors la liaison C_1-C_2 (trans antiparallèle par rapport à l'axe Nα) et conduisant ainsi à l'imine endocyclique.

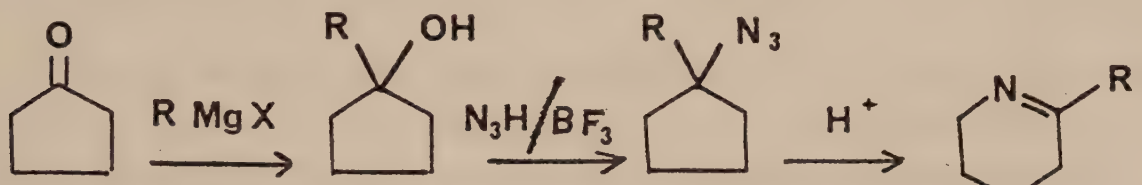


La décomposition acido-catalysée des azides 2 et 9 conduit quantitativement aux alkyl-7 tétrahydro-3,5 (2H) azépine 21 et 22, la présence de cétone résultant d'une migration du reste R sur Nα n'ayant pu être mise en évidence.



R = CH_3 21
R = C_4H_9 22

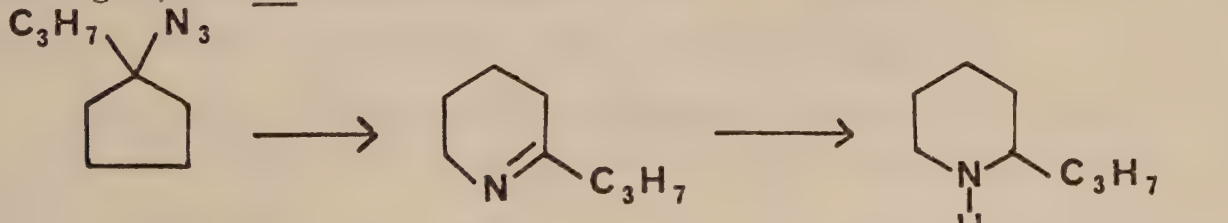
L'action de l'acide sulfurique sur les azides tertiaires cyclopentaniques permet une synthèse générale et facilement applicable de pipéridéines α-substituées.



R = $-\{CH_2\}_n-CH_3$ ou $-\{CH_2\}_n CH=CH-\{CH_2\}_n CH_3$

De nombreuses pipéridéines, diversement substituées en α, possèdent un intérêt pharmacologique certain ; de plus, par hydrogénation ou réduction, elles sont susceptibles de conduire aux amines secondaires cycliques α-substituées (pipéridines) dont certaines physiologiquement actives.

A titre d'exemple, l'azide 8 conduit, par décomposition acido-catalysée, à l'α-propyl-pipéridéine ou γ-conicéïne 23 [54] constituant de la grande ciguë (C. maculatum), la réduction de ce composé conduisant à l'alcaloïde majeur de cette même ciguë, la dl conine [54].



8 23 24 dl-conine

La régiospécificité de la réaction précédemment évoquée permet la synthèse facile d'azides tertiaires cyclopentaniques dont le reste R insaturé peut être facilement fonction-

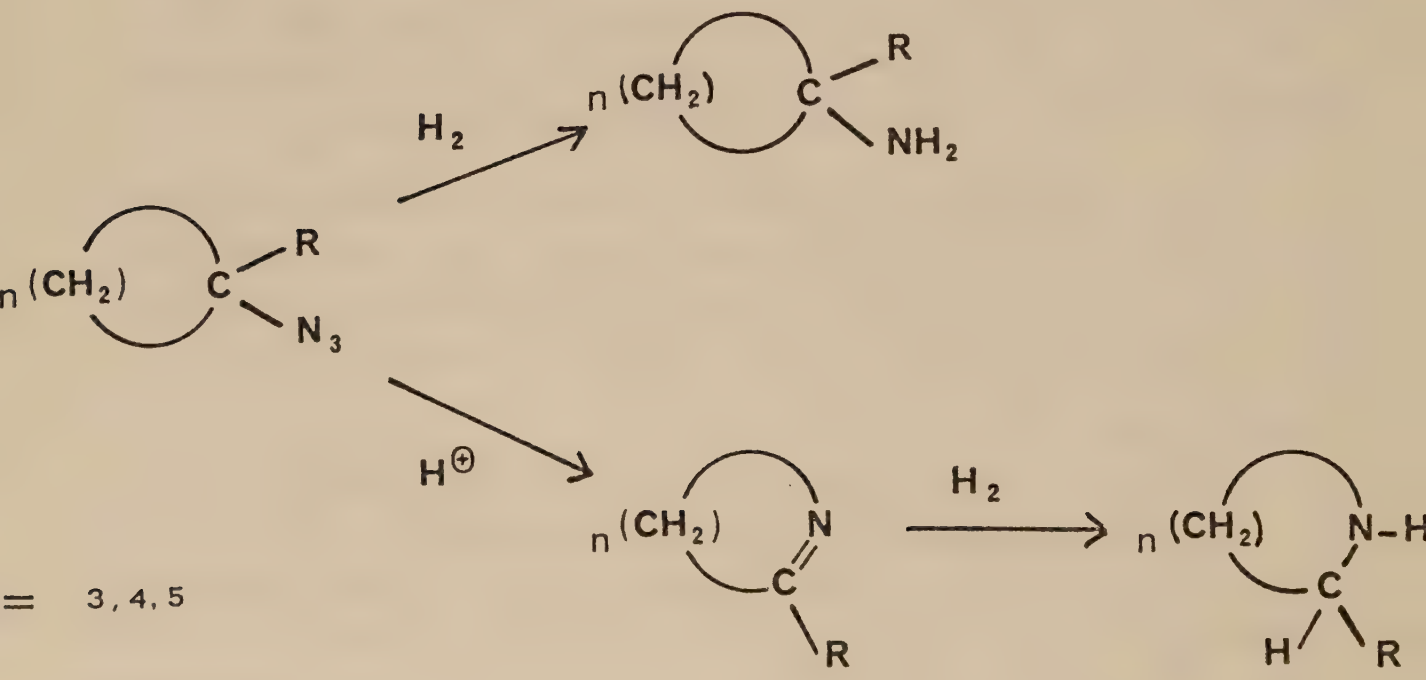
nalisé pour conduire à une série homologue d'alcaloïdes pipéridiniques.

III - CONCLUSION

L'action du réactif N_3H/BF_3 sur les oléfines trisubstituées et les alcools tertiaires cyclaniques permet d'accéder facilement aux azides tertiaires correspondants.

Ceux-ci sont susceptibles de servir d'intermédiaires de synthèse et de conduire, avec d'excellents rendements :

- par réduction ou hydrogénation, aux carbinamines tertiaires,
- par décomposition acido-catalysée, aux imines cycliques α-substituées avec extension de cycle et aux amines secondaires correspondantes par réduction de ces imines.



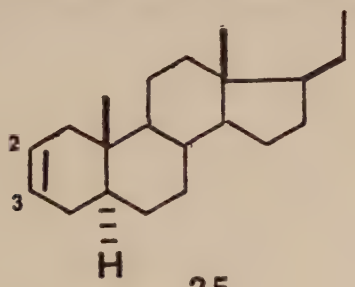
= 3, 4, 5

PARTIE 2

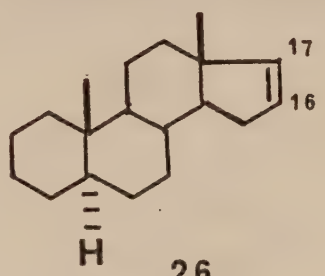
Synthèses d'azides tertiaires en série stéroidique

L'utilisation de modèles stéroïdiques, de par la structure rigide de l'enchaînement carboné, permet d'étudier l'aspect stéréochimique de la réaction N_3H/BF_3 sur les oléfines et les alcools.

L'application de la réaction au prégnène-2 25 et à l'androstène-16 26 confirme la non-réactivité des oléfines disubstituées déjà évoquées dans le chapitre précédent.



25



26

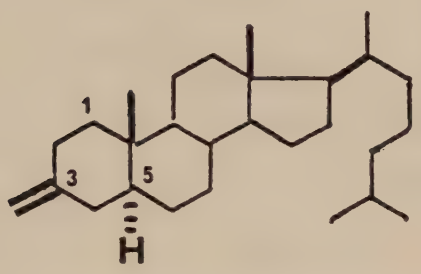
Dans une première étape, nous nous sommes intéressés à l'étude de stéroïdes monofonctionnels, oléfines trisubstituées, méthylène exocyclique et alcools tertiaires.

Dans une seconde étape, nous avons étudié des stéroïdes polyfonctionnels et précisé un certain nombre de réactions de voisinage.

chapitre I

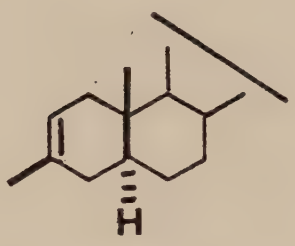
STEROIDES MONOFONCTIONNELS

Les modèles suivants ont été utilisés :



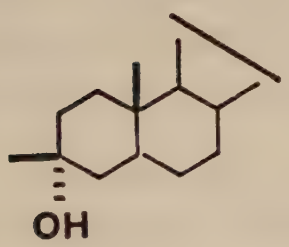
Méthylène-3 cholestane

27



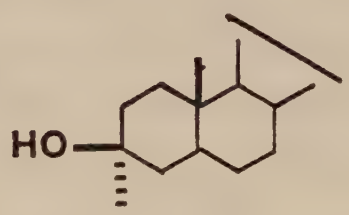
Méthyl-3 cholestène-2

28



Méthyl-3 β hydroxy-3 α cholestane

29



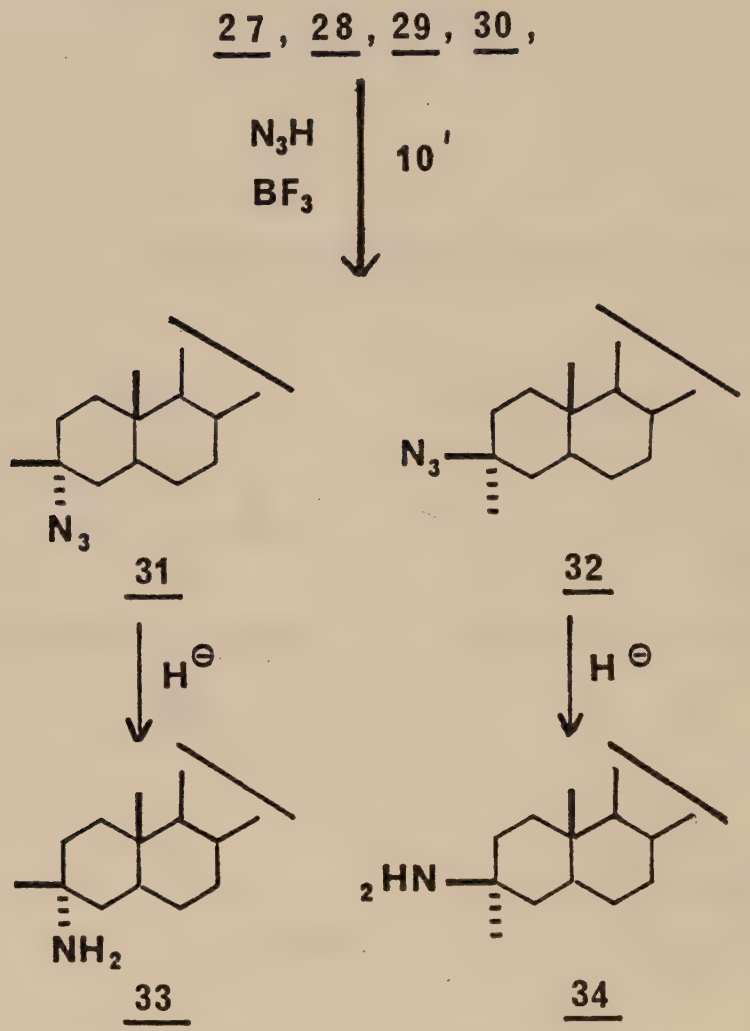
Méthyl-3α hydroxy-3 β cholestane

30

La synthèse de ces quatre composés est effectuée suivant la technique de BARTON et coll. [21] à partir de la cholestanone-3 par action du méthyllithium qui conduit aux deux alcools épimères 29 et 30 et, par réaction de Wittig pour le

composé 27 dont le traitement acide livre quantitativement l'oléfine endocyclique 28.

L'action du réactif N_3H/BF_3 sur ces quatre composés conduit à un mélange des azido-3β méthyl-3α cholestane 32 et azido-3α méthyl-3β cholestane 31.



L'étude de la proportion relative de ces deux épimères sera exposée lors de l'étude cinétique de la réaction.

La structure des azides obtenus est déterminée en faisanf appel aux données physico-chimiques suivantes :

- la présence d'une bande azide à 2100cm^{-1} en I.R.
- l'absence de protons en α de N_3 en R.M.N. protonique permettant d'affirmer la présence d'azide tertiaire.

- la position en 3 du groupement azide est déterminé par étude en S.M. des amines 33 et 34 (cf partie III).
- la stéréochimie est déduite de l'étude des spectres de R.M.N. du ^{13}C* et de R.M.N. protonique (déplacement du Me 19) (Tableau I).

Nature du substituant en 3		Déplacement chimique Me 19 (en ppm)
29	3α hydroxy	0,733
31	3α azido	0,733
30	3β hydroxy	0,833
32	3β azido	0,833

TABLEAU 1

A - ETUDE CINETIQUE

Les composés 27, 28, 29 et 30 sont traités dans des conditions identiques par le réactif N_3H/BF_3 et la proportion relative des produits de réaction est estimée par R.M.N. (déplacement du Me 19) et CCM (densitométrie des taches).

La proportion relative, à l'équilibre thermodynamique, des deux épimères est donc de :

- 90% d'azido-3α 31
- 10% d'azido-3β 32.

La constante d'équilibre $K = \frac{[N_3\ 3\alpha]}{[N_3\ 3\beta]}$ est donc de 9,0.

---

* Les spectres sont étudiés plus précisément dans la partie III de ce travail.

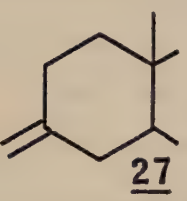
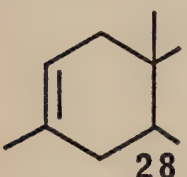
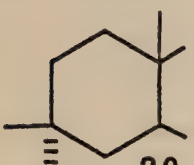
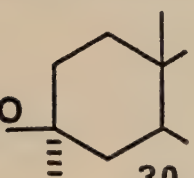
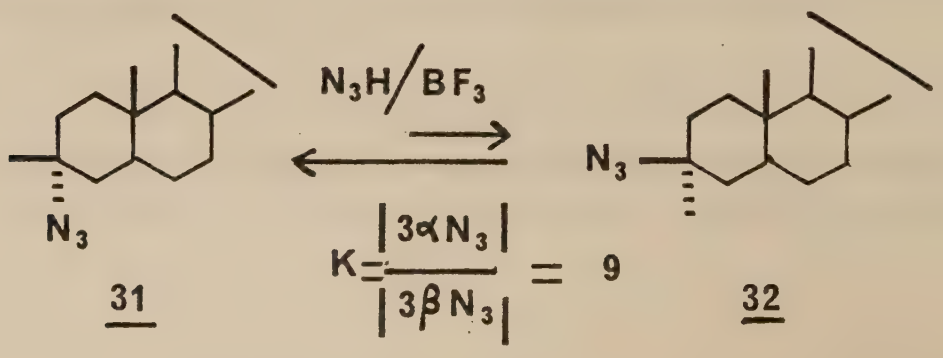
Substrat	$R = \frac{[N_3\ 3\alpha]}{[N_3\ 3\beta]}$	Temps	N_3 3α 31	N_3 3β 32	27	28	29	30
 27	0,8	10"	25%	30%	45%			
	2,3	60"	70%	30%	-	-	-	-
	9,0	10'	90%	10%	-	-	-	-
 28	0,66	10"	20%	30%	-	50%	-	-
	2,3	60"	70%	30%	-	-	-	-
	9,0	10'	90%	10%	-	-	-	-
 OH 29	2,4	10"	60%	25%	-	15%	0%	-
	2,3	60"	70%	30%	-	-	-	-
	9,0	10'	90%	10%	-	-	-	-
 O 30	2,4	10"	60%	25%	-	15%	0%	-
	2,3	60"	70%	30%	-	-	-	-
	9,0	10'	90%	10%	-	-	-	-

TABLEAU 2

Conditions : 0,1mmol. substrat/7,5mmol. N_3H/0,2mmol. BF_3/3ml ϕH.

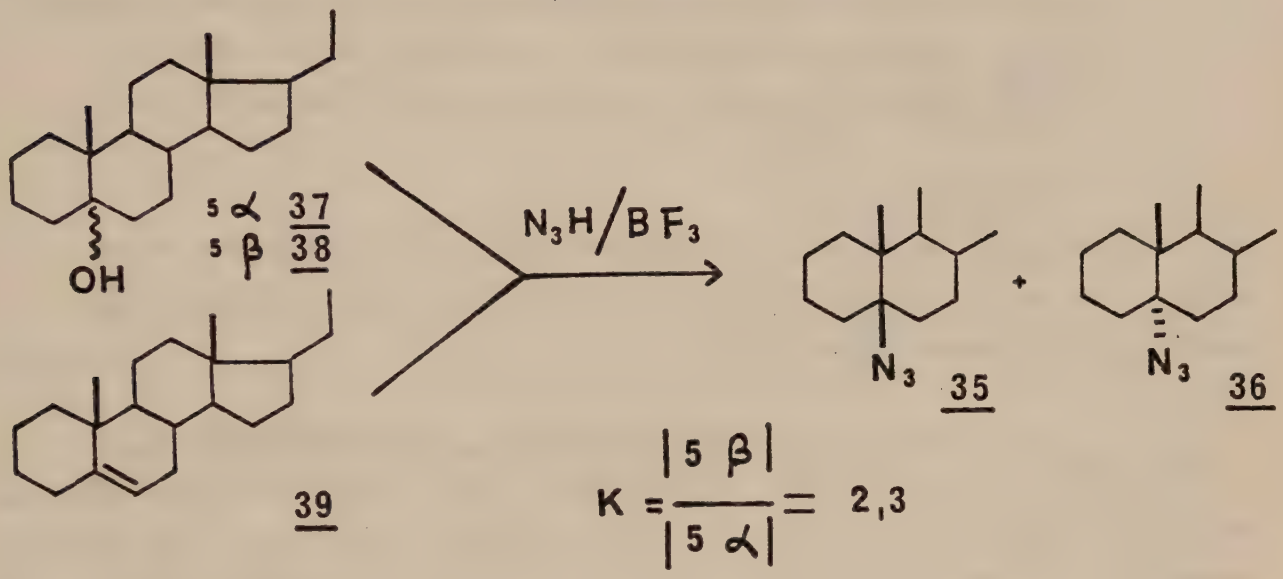
Il a donc été vérifié que les azides 31 et 32, traités séparément dans les conditions de la réaction, subissent une épimérisation 3α ⇄ 3β ; la constante k étant bien de 9,0 à l'équilibre.



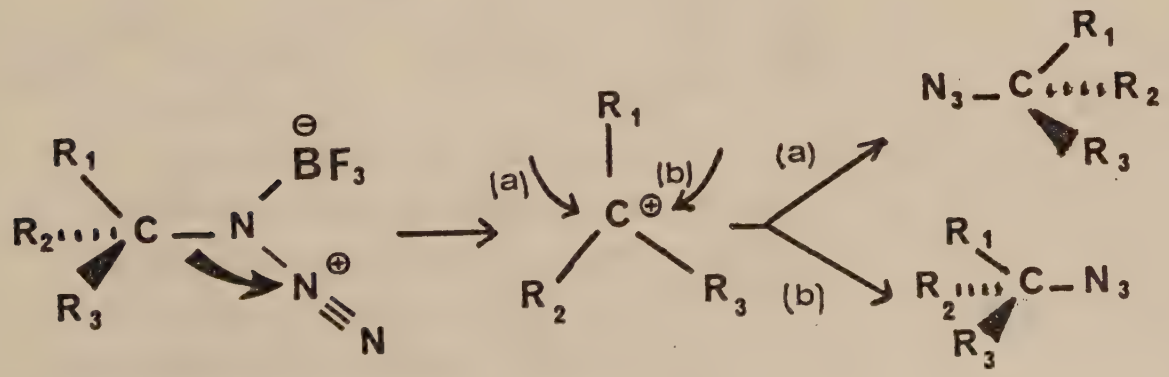
31 32

Le fait que l'équilibre thermodynamique $3\alpha \rightleftarrows 3\beta$ soit en faveur de l'épimère N_3 3α n'apparaît pas surprenant en considérant les résultats obtenus lors de l'étude conformationnelle du méthyl-1 azido-1 cyclohexane (cf partie I, page 11).

Une telle épimérisation des azides tertiaires avait déjà été observée lors de l'étude de la formation des azido-5α et 5β prégnanes 35 et 36 à partir des hydroxy 5α et 5β prégnanes 37 et 38 et du prégnène-5 39 [10,22].



Le mécanisme proposé par ces auteurs faisait appel à la complexation de l'azide par BF_3 pour former une entité nucléofuge, le carbocation formé par départ nucléofuge [63] étant ensuite attaqué sur ses deux faces pour conduire à l'équilibre thermodynamique (K=2,3).



B - DISCUSSION DES RESULTATS

L'exploitation des résultats précédents permet de dégager deux constatations principales :

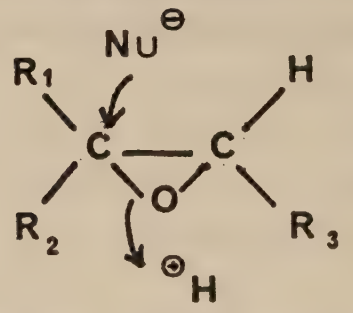
- Dans le cas des oléfines 27 et 28, l'azido-3β se forme plus rapidement que son épimère 3α, l'équilibre thermodynamique étant atteint en 10' (K=9,0).
- Dans le cas des alcools 29 et 30, il n'est pas possible d'observer la formation plus rapide du composé N_3 3β comme précédemment, la proportion relative 3α/3β étant d'emblée en faveur de l'épimère 3α.

1 - Oléfines

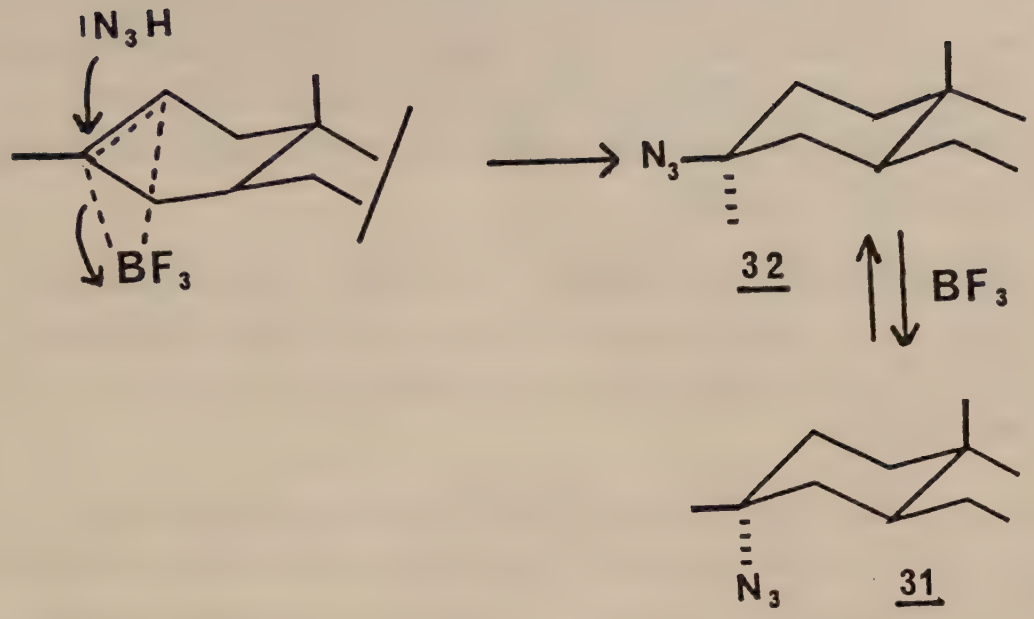
L'examen du tableau 2 montre que les réactivités du méthylène exocyclique 27 et de l'oléfine endocyclique 28 sont pratiquement identiques.

a) dans le cas de l'oléfine trisubstituée 28

Il est raisonnable d'envisager une complexation par BF_3 de l'oléfine pour former un complexe activé π à trois centres et deux électrons [38]. Celui-ci peut alors être attaqué par un nucléophile N_3 H [13,63] du milieu, de façon très analogue à l'ouverture trans antiparallèle des époxydes en milieu acide dans le sens Markownikoff.

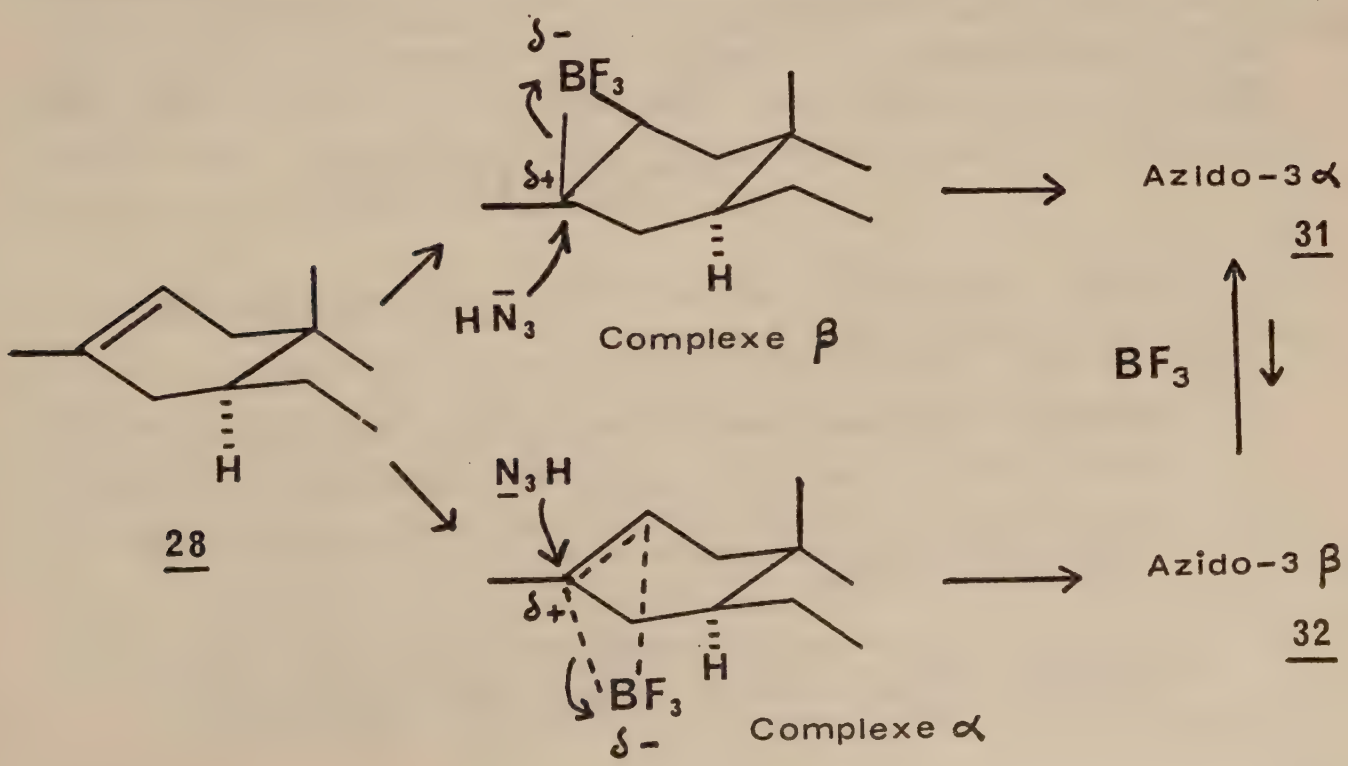


Le fait qu'après 10" de réaction, une proportion d'azido-3β supérieure à celle de l'azido-3α soit observée, est compatible avec l'attaque directe, par un nucléophile N_3 H, d'un complexe activé π formé sur la face α, moins encombrée, de la molécule. Cette attaque conduit à l'azido-3β dont l'épimérisation ultérieure permet l'obtention du mélange 3α/3β observé.



Toutefois, il est connu [67] que l'époxydation des Δ_2-prégnènes conduit à un mélange 60/40 des oxirannes 3α et 3β.

Par analogie, la formation de complexe π en équilibre sur les faces α et β du stéroïde ne peut être écartée, l'ouverture du complexe β conduisant directement à l'azido-3α 31, sans préjudice de la possibilité d'une épimérisation ultérieure.

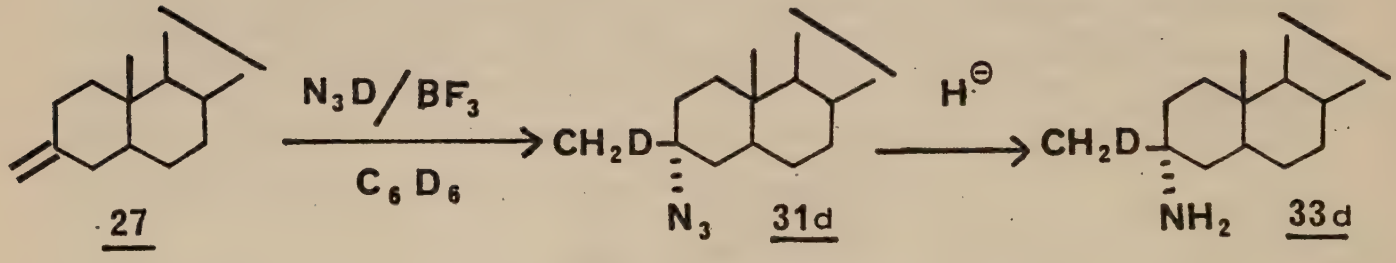


b) dans le cas du méthylène exocyclique 27

Le fait que cette oléfine, traitée par BF_3 en milieu benzénique, s'isomérise très rapidement, et de façon quantitative, en oléfine endocyclique 28, tendrait à prouver que le mécanisme de formation des azides fait appel à une isomérisation préalable 27 ⇌ 28.

Il est pourtant raisonnable d'évoquer également la possibilité d'une complexation directe entre le méthylène exocyclique et BF_3 conduisant à des complexes activés π α et β en équilibre.

La question a été résolue par l'utilisation d'une solution d'acide azothydrique deutériée en milieu deutérié (N_3D/C_6D_6). L'étude du spectre de masse des amines deutériées 31d et 33d correspondantes montre une incorporation du deutérium essentiellement sur le méthyle angulaire en 3 (pic M-16 important) confirmant ainsi l'hypothèse d'une complexation directe sans isomérisation préalable.



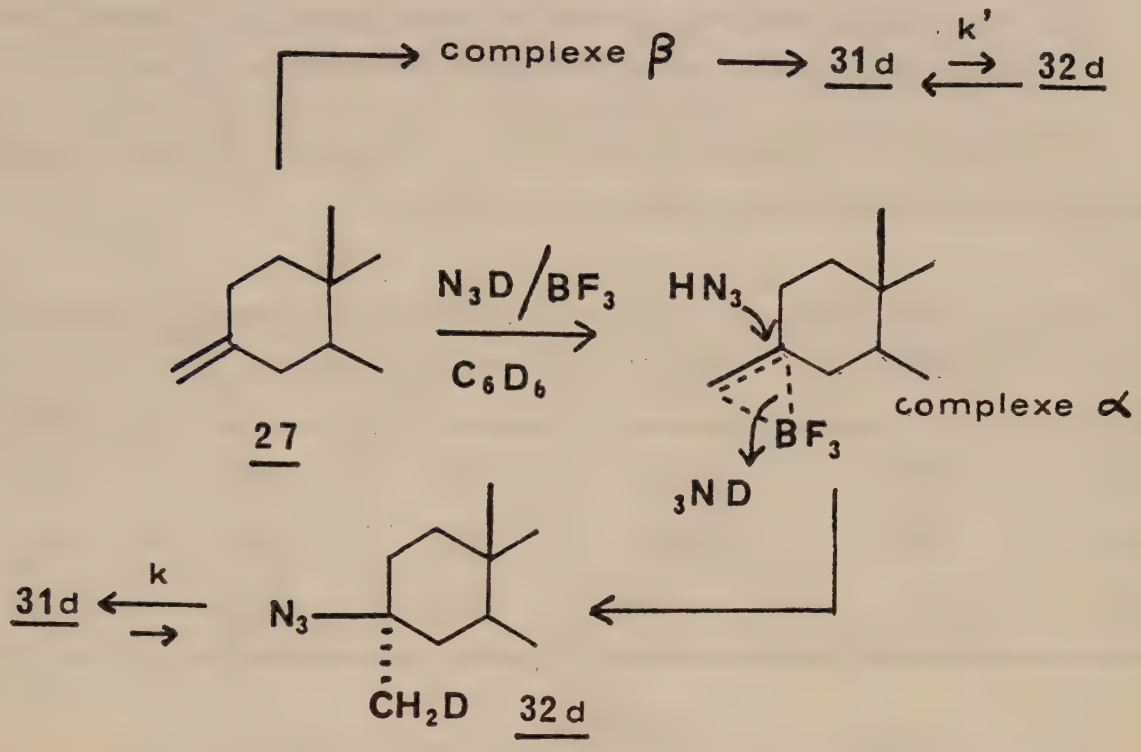
27 31d 33d

+ épimère 3β N_3 32d

De même que dans le cas du méthyl-3 cholestène-2 28, les azides formés peuvent résulter :

- soit de l'attaque par la face β d'un complexe π, formé sur la face α du stéroïde, conduisant à l'azide-3β dont l'épimérisation ultérieure permet l'équilibration 3α ⇌ 3β.
- soit de l'attaque des complexes activés π formés en face α et β du stéroïde, conduisant à un mélange

des azides 3α et 3β, la composition de celui-ci ne reflétant pas obligatoirement l'équilibre thermodynamique 3α/3β (K=9,0), mais la proportion relative des deux complexes. L'épimérisation réciproque des deux azides permet alors d'atteindre cet équilibre.



L'examen des modèles moléculaires montrant un encombrement sensiblement identique des deux faces du stéroïde vis-à-vis de la formation d'un complexe π, l'hypothèse d'une complexation par BF_3 sur les deux faces semble assez raisonnable, bien qu'aucun argument décisif ne permette d'exclure totalement la première hypothèse.

2 - Alcools

L'examen des renseignements fournis par l'étude cinétique de la réaction appliquée aux alcools 29 et 30 permet de dégager les faits suivants :

- l'équilibre thermodynamique est atteint comme précédemment, en 10' de réaction ;
- les alcools subissent, en partie, une élimination conduisant à l'oléfine la plus stable endocyclique Δ2 ;

. en 10" de réaction, on observe déjà une valeur du rapport $R = \frac{[3\alpha N_3]}{[3\beta N_3]} > 1$ (3,0), alors que dans le cas des oléfines celui-ci était inférieur à 1 (0,66) pour le même temps de réaction.

Il convient donc de noter qe plus que la concentration en N_3 H intervient dans la cinétique de la réaction.

En effet, un essai réalisé sur l'alcool 3β 30 a donné les résultats consignés dans le tableau 3.

Temps	départ 30	Δ2 28	N_3 3α 31	N_3 3β 32	$K=\frac{[3\alpha]}{[3\beta]}$
+ 10"	20%	45%	25%	10%	2,5
+ 60"	5%	40%	40%	15%	2,6
+ 10'	-	-	90%	10%	9,0

TABLEAU 3

Conditions : substrat 0,1mmol./N_3 H 0,2mmol./BF_3 0,2mmol./ φH 3ml.

La diminution de la concentration en N_3 H de 2,5mmoles/ml à 0,07mmoles/ml entraîne un ralentissement global de la réaction.

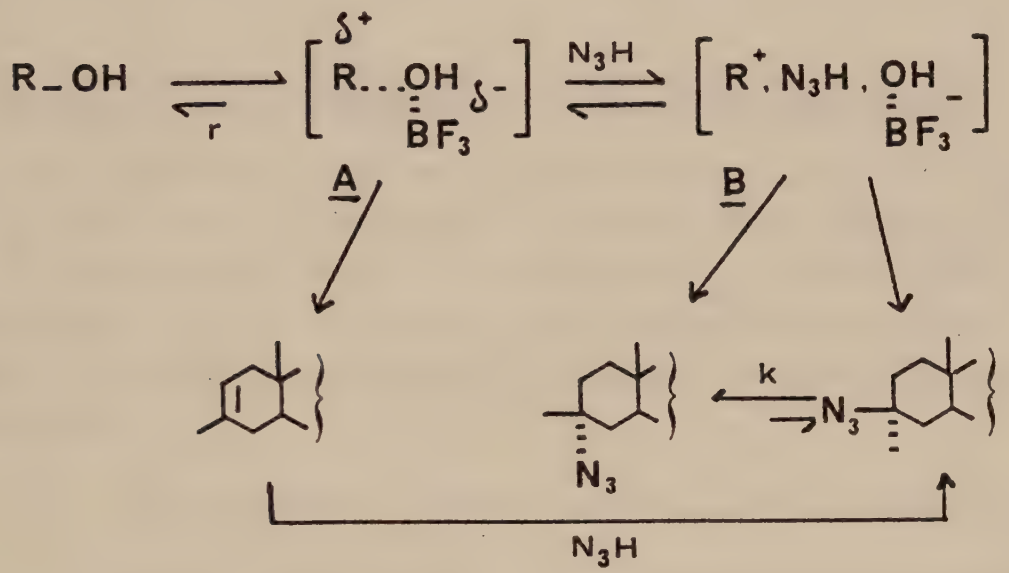
En effet, par comparaison aux résultats du tableau 1 (voir page 19), il est possible de noter les faits suivants :

. après 10" de réaction, la proportion de l'alcool 3β n'ayant pas réagi est de 20%, alors qu'elle était nulle pour une concentration plus forte en N_3 H.

. le rendement global en azides (3α + 3β) a chuté de 85 à 35% pour une concentration en N_3 H de 0,07mmoles/ml, le rapport K restant sensiblement le même.

Ces résultats permettent d'envisager l'hypothèse de la présence d'une paire d'ions intermédiaire A [65,64] par complexation de l'hydroxyle par BF_3.

Cet intermédiaire A peut conduire, soit par élimination d'un proton en 2, à l'oléfine endocyclique 28 et par retour à l'alcool de départ, soit par équilibration, à une paire d'ions B (favorisée par un solvant peu dissociant comme le benzène [64]) avec inclusion de molécule de N_3 H.



L'équilibre A ⇄ B étant facteur de la concentration en N_3 H, une concentration forte déplace celui-ci vers la formation de la paire d'ions B ("effet de sel spécial") [70].

Cette paire d'ions B peut conduire, par rétention, à l'azide 3β, et par inversion, à l'azide 3α. Par contre, une diminution de la concentration en N_3 H déplaçant l'équilibre vers l'intermédiaire A entraîne une diminution du rendement global en azide et explique la formation plus important d'oléfine Δ2 28 et la présence d'alcool de départ par retour interne.

Il convient de noter que les azides 3α et 3β peuvent également résulter de l'attaque directe de N_3H sur l'oléfine Δ2 28 formée à partir de l'intermédiaire A, expliquant ainsi la formation d'azides, mais en quantité plus faible dans le cas d'une concentration en N_3H très diminuée.

chapitre II

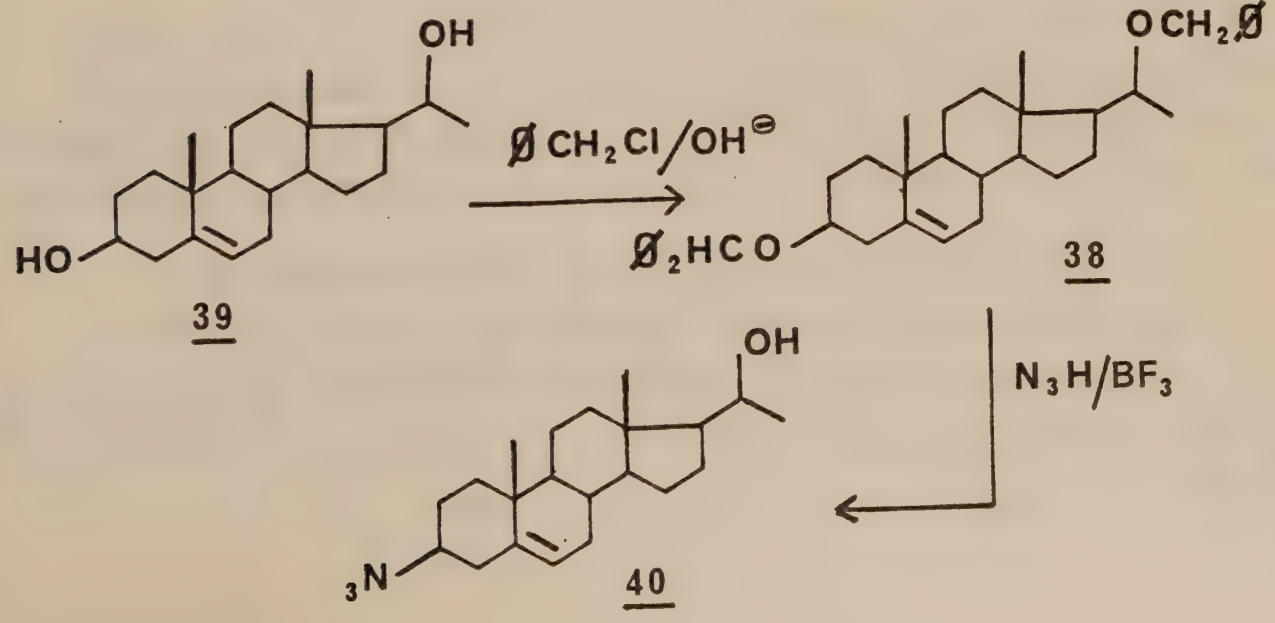
STEROIDES POLYFONCTIONNELS

A - REACTIVITE DES PREGNENES-5 SUBSTITUES EN 3 et 20

La formation d'azide en position 5, par action du réactif N_3H/BF_3 sur le prégnène-5 précédemment évoqué (cf p. 21) nous a conduit à étudier la réactivité de Δ5-stéroïdes fonctionnalisés en 3 et en 20 par des groupements oxygénés dans le but d'accéder à des amino-5 stéroïdes à potentialité synthétique.

1 - Réactivité du dibenzyloxy-3β,(20R) prégnène-5 38

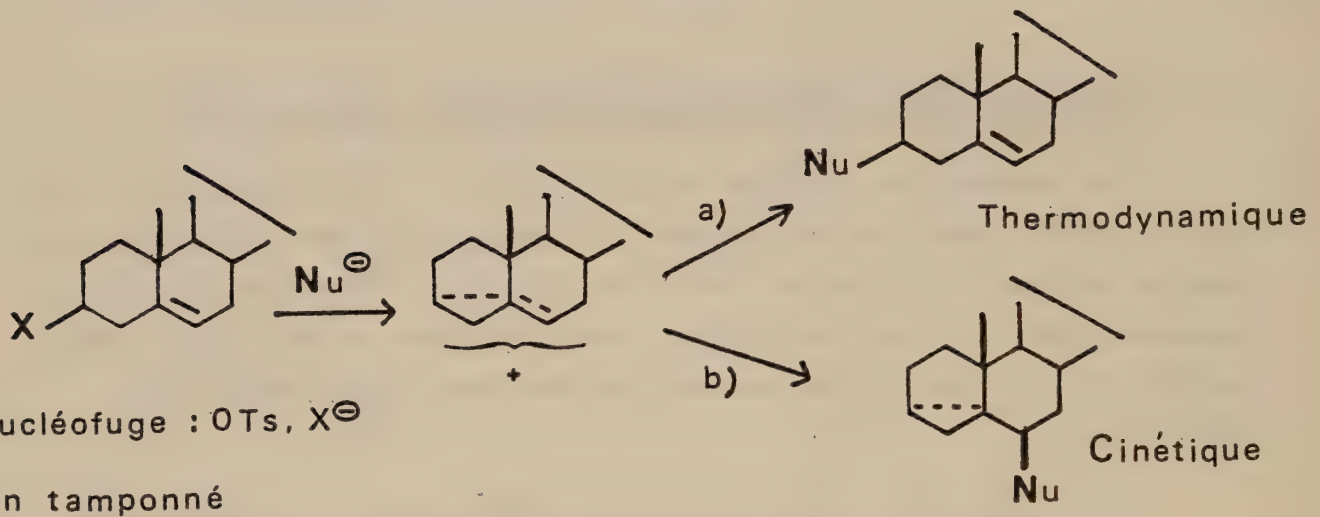
Le composé 38, préparé par éthérification du dihydroxy-3β,(20R) prégnène-5 39, en milieu basique, conduit, en présence du réactif N_3H/BF_3, à l'azido-3β hydroxy-20(R) prégnène-5 40.



La structure de l'azide 40 est confirmée par comparaison des données physico-chimiques et spectrales avec un échantillon de référence préparé suivant la littérature [55].

L'interprétation d'une telle réactivité fait appel au phénomène "i-stéroïde" de substitution et de transposition homoallylique étudié par WALLIS et coll. [26], WINSTEIN et coll. [27,28] et par de nombreux autres auteurs [29,30,31].

Un tel phénomène peut être résumé de la façon suivante :



X = Nucléofuge : OTs, $X^{\ominus}$

a) non tamponné
b) tamponné

Les conditions de la réaction étant acides, on obtient donc le composé thermodynamique azido-3β Δ5 40, par élimination du nucléofuge (ici O-CH_2-ϕ) et attaque du cation intermédiaire par N_3^-.

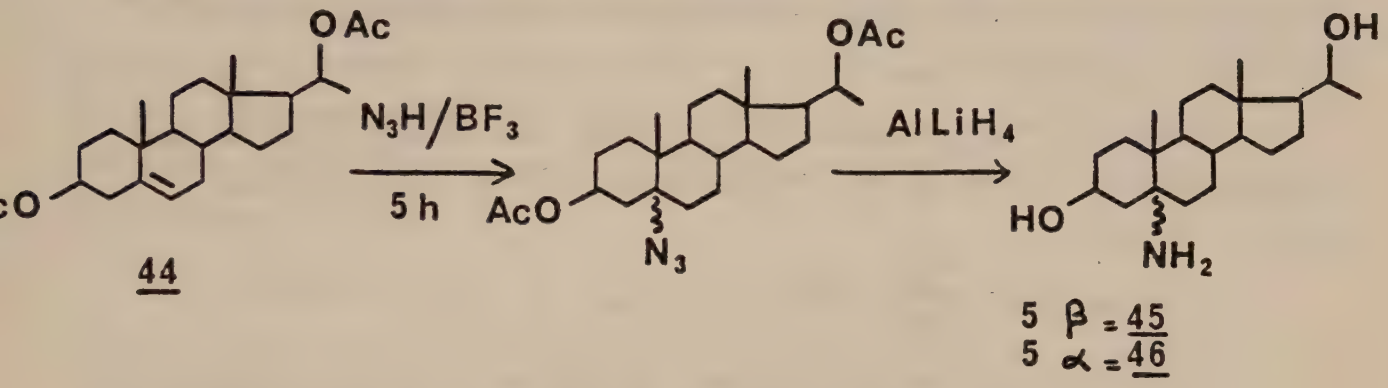
Le point intéressant de cette réaction reste sa remarquable régiospécificité ; en effet, si le groupement benzyle en 3β s'élimine sous forme d'un nucléofuge $^{\ominus}OCH_2$-ϕ, celui en 20β conduit simplement à une rupture de la liaison -O$\overset{\uparrow}{C}H_2$-ϕ.

2 - Réactivité du diacétoxy-3β,(20R) prégnène-5 44

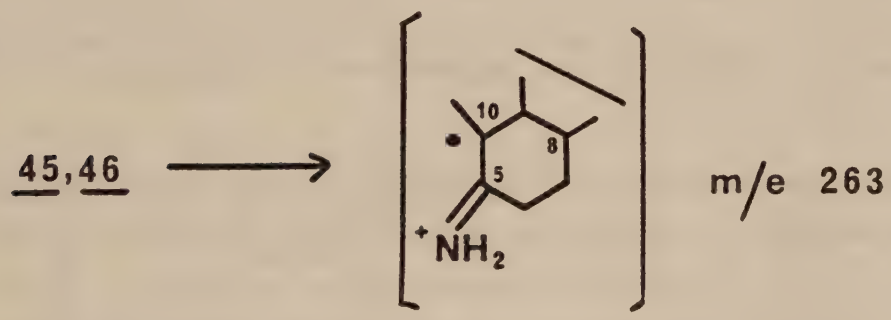
Le traitement du composé 44 par une solution 0,25N de N_3H en présence de BF_3 ne conduit qu'à une très faible proportion d'azide.

Par contre, l'emploi de conditions plus drastiques (N_3 H=1N, pendant 5h), permet d'obtenir, avec un rendement voisin de 60%, un mélange d'azides épimères en 5 dans la proportion 50% d'azide 5α et 50% de l'épimère 5β.

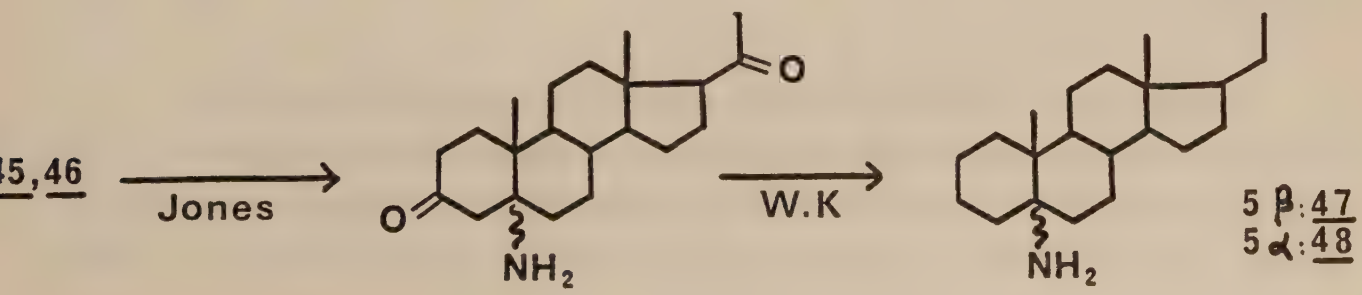
Les deux azides n'ayant pu être obtenus dans un état de pureté satisfaisant, le mélange réactionnel est réduit par $LiAlH_4$ dans l'éther pour conduire aux deux amino-diols correspondants qui ont pu être séparés 45 et 46.



La position en 5 du groupement aminé est donné par l'étude des fragmentations en S.M. des amines 45 et 46.



Le problème de la stéréochimie en 5 a été résolu par corrélation des amino-diols aux amines 5α 45 et 5β 46 décrites dans la littérature [10,22].



La comparaison des données physico-chimiques et spectrales des amines obtenues avec des échantillons de référence permet ainsi d'identifier le composé 45 au dihydroxy-3β,(20R) amino-5β prégnane et le composé 46 à son épimère 5α.

Discussion des résultats

Comparativement au cas des azido-5β 36 et 5α prégnanes 35 précédemment évoqué (cf p. 21), la substitution en 3β par un acétoxyle entraîne une modification importante du déroulement de la réaction.

En effet, le prégnène-5 39, dans les conditions d'une concentration 0,25N en N_3 H conduisait à un mélange des azides 5β et 5α.

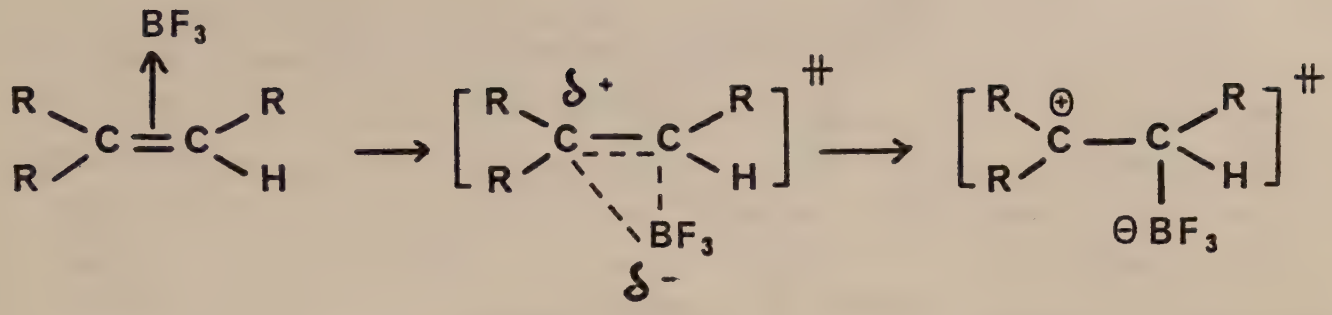
$$K = \frac{[5\beta]}{[5\alpha]} = 2,3$$

Par contre, dans notre cas, la présence d'un acétoxy-3β ralentit considérablement la réaction, ce qui nécessite l'utilisation d'une solution plus concentrée en N_3 H et une durée de contact très supérieure pour obtenir le mélange d'azide 5α et 5β observé.

Afin de rendre compte de ce phénomène, l'hypothèse suivante est proposée :

La complexation préalable de l'oléfine par BF_3, sur la face α moins encombrée du stéroïde [40,41,42], conduit à un complexe activé π dont il semble raisonnable de penser qu'il présente une asymétrie induite par le pouvoir électroattracteur de BF_3. L'apparition d'une charge partielle négative $\delta^{\ominus}$ sur la molécule de BF_3 entraîne la localisation d'une charge partielle positive $\delta^{\oplus}$ sur le carbone le plus substitué (carbone 5).

Cette plus forte localisation de la charge positive sur ce carbone peut alors conduire à l'apparition d'un complexe activé à caractère d'ion carbonium, de type σ [38] (forme limite).

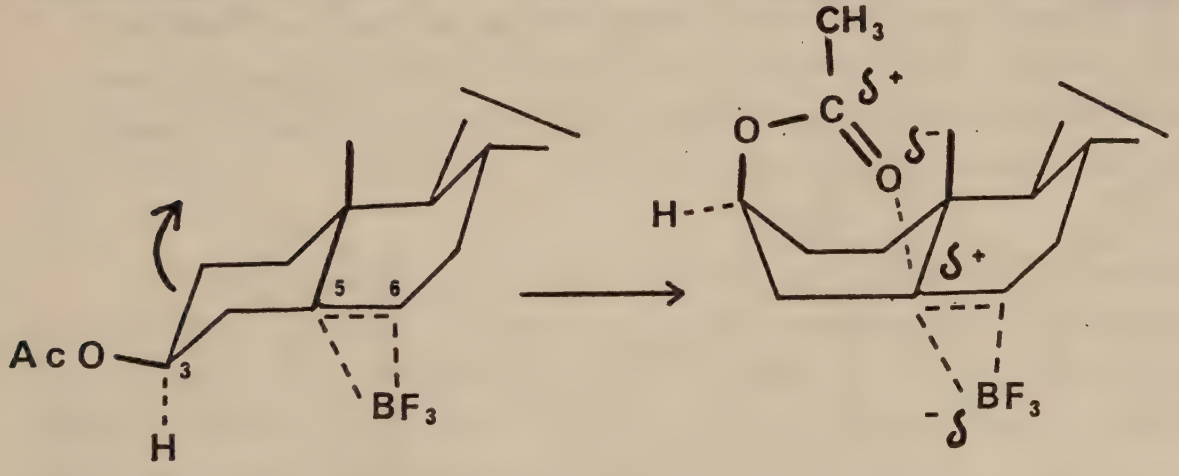


Complexe activé π Complexe activé σ

Pour expliquer l'influence défavorable de l'acétoxyle en 3β, il apparaît nécessaire d'évoquer une stabilisation de ce complexe π par une interaction de caractère électrostatique entre le carbonyle de l'acétoxy-3β et le complexe π précédemment formé.

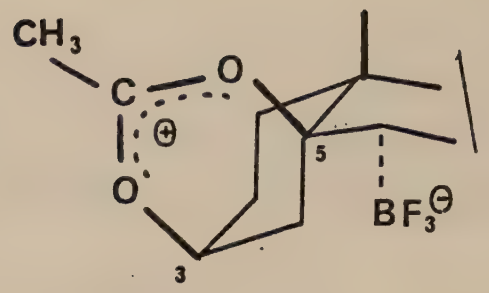
La polarisation du carbonyle $>C^{\delta\oplus}=O^{\delta\ominus}$ fait apparaître une charge partielle négative sur l'oxygène susceptible d'interréagir avec le carbone 5 déficient en électron du complexe π asymétrique.

Cette interaction nécessite une proximité spatiale des deux centres chargés que ne peut être réalisée que par le passage du cycle A de la forme chaise à la forme bateau.



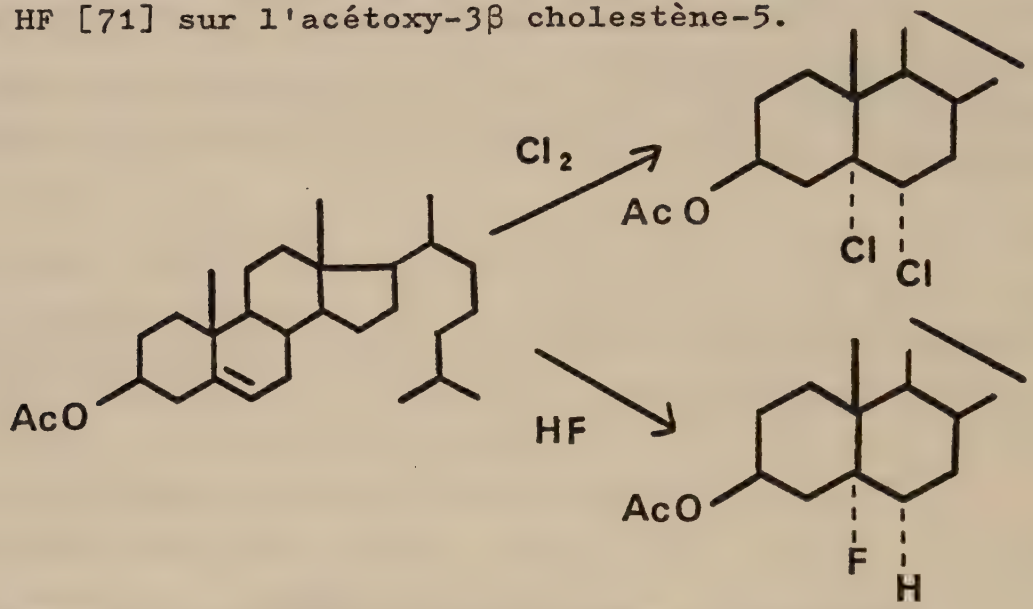
A chaise A bateau

La possibilité d'une forme limite faisant apparaître une liaison entière entre l'oxygène du carbonyle et le carbone 5 par formation d'un pont acétoxonium-3β,5β dans une entité zwittérionique Z peut également être évoquée.

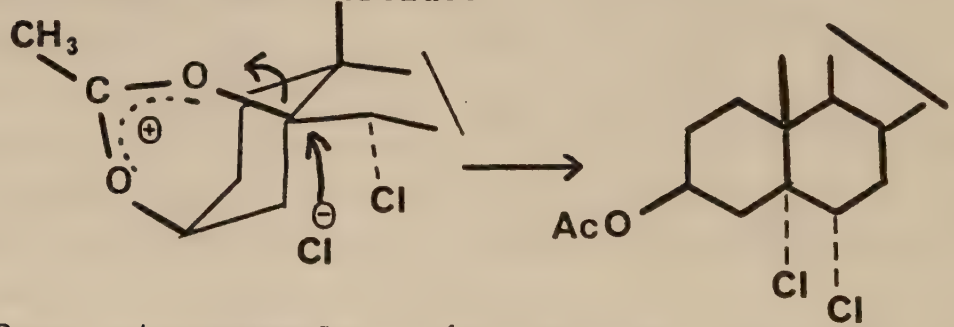


Entité zwitterionique Z

L'existence d'un acétoxonium 3β-5β a déjà été évoquée dans la littérature pour expliquer l'addition cis de chlore [39] et de HF [71] sur l'acétoxy-3β cholestène-5.



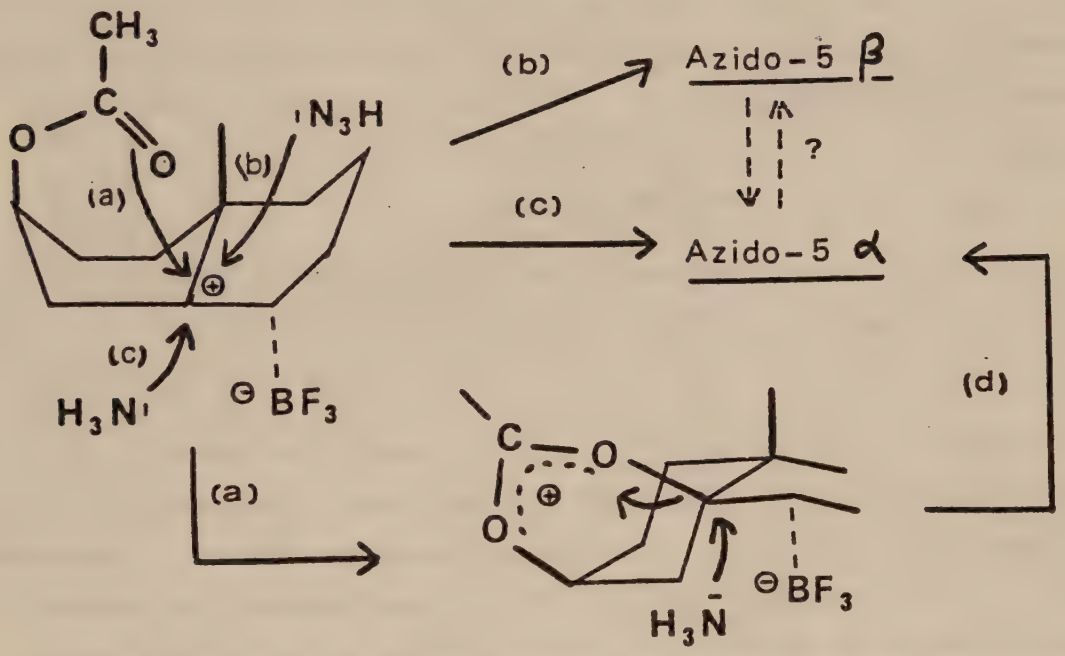
La formation d'un complexe chloronium par la face α [39] est suivie de l'attaque en 5 par l'acétoxyle avec formation du pont acétoxonium 3β-5β, qui est alors ouvert par $Cl^{\ominus}$ sur la face α du stéroïde.



Dans notre exemple, l'évolution du complexe π vers un complexe activé à caractère carbonium (complexe σ) fait apparaître une déficience électronique sur le carbone 5.

Une augmentation de la concentration en N_3H, jouant un rôle favorable sur la formation d'azides en 5, la possibilité d'une compétition entre la formation de l'acétoxonium 3β-5β (voie a) et l'attaque directe par la face β d'un nucléophile N_3H (voie b) conduisant à l'azide-5β, peut être évoquée ; une telle augmentation accélérant donc la vitesse de cette attaque (voie b) par rapport à celle de la réaction intramoléculaire (voie a) indépendante de la concentration en nucléophile N_3H.

La formation de l'épimère 5α résulterait alors, soit de l'attaque directe par la face α de ce complexe activé σ (voie c), soit de l'ouverture de l'acétoxonium 3β-5β de l'entité zwitterionique Z (voie d).



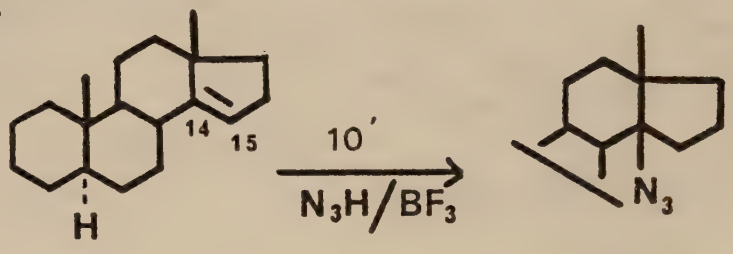
Cette hypothèse d'une réaction compétitive ralentissant une attaque β par N_3H pourrait donc expliquer la proportion plus faible de l'épimère 5β (50%), mais la possibilité d'une équilibration ultérieure 5β ⇌ 5α n'est pourtant pas à exclure, bien que celle-ci n'ait pu être mise en évidence du fait du non isolement des azido-esters épimères en 5.

B - INTRODUCTION DE FONCTION AZIDE EN POSITION 14

L'introduction de fonction azide en position 14 sur les stéroïdes, outre l'intérêt mécanistique de la réaction, permet d'accéder aux amino-14 stéroïdes pratiquement inconnus jusqu'à présent.

De plus, certains de ces composés, convenablement substitués en 3 et en 20, peuvent présenter d'intéressantes potentialités thérapeutiques, particulièrement dans le cas des amino-14β cardénolides.

Un début d'étude de l'introduction de fonction azide en 14 avait été précédemment effectué dans notre laboratoire [3,22], étude qui avait permis, entre autre, de préciser le caractère stéréospécifique de la réaction appliquée à l'androstène-14 (5αH) 50.

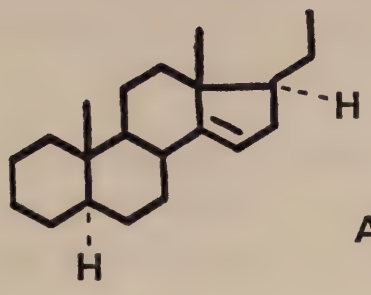


50 51

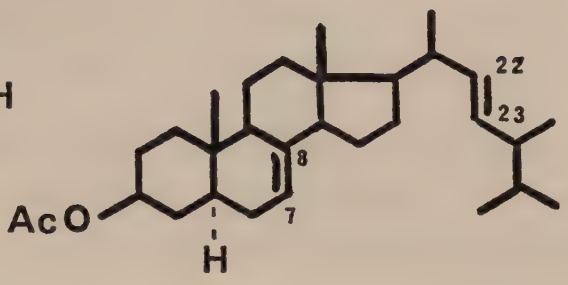
En effet, l'oléfine 50 conduit quantitativement à l'azido-14β androstane 51. Cette remarquable régiospécificité nous a conduit à étudier, dans une première phase, l'influence de la stéréochimie en 3 et 17, ainsi que l'influence de la substitution en 20 sur le déroulement de la réaction.

Dans une deuxième phase, les résultats acquis ont été utilisés pour accéder aux amino-14β cardénolides à potentialité thérapeutique.

1 - Réactivité du prégnène-14 (5αH) et de l'acétate de 5-dihydroergostérol 53



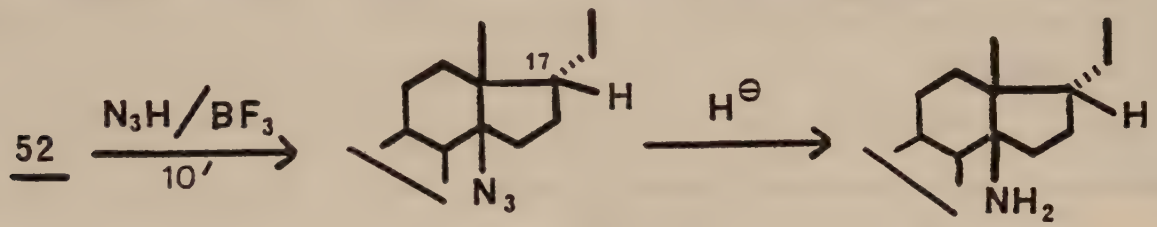
52



53

a) prégnène-14 (5αH) 52

L'oléfine 52, dans les conditions N_3H/BF_3, conduit quantitativement à l'azido-14β prégnane (17βH), 54.



54 54a

La structure de cet azide est déterminée par l'étude en S.M. de l'amine correspondante 54a qui permet d'attribuer à la fonction azotée la position 14 (pic caractéristique des amino-14 stéroïdes à m/e 96, voir partie III).

L'introduction du groupe azide se fait donc stéréospécifiquement en 14β mais on observe de surcroît l'épimérisation totale de la chaîne éthyle 17αH → 17βH.

Une telle épimérisation, assez inattendue, peut être expliquée en faisant appel aux observations de CASPI et coll. [14] à propos de l'addition d'hydracide ($HCl/CHCl_3$) sur le cholestène-14 55. Ces auteurs ont montré que l'action d'HCl gazeux, en solution chloroformique à -30°C, sur le composé 55, conduit au chloro-14β, allocholestane 56 dont la structure a été démontrée par R.M.N. du ^{13}C et diffraction des Rayons X.

Le mécanisme proposé par ces auteurs, fait appel à la formation d'un intermédiaire spiro par élimination de Cl^- préalablement fixé en 14β ; l'apparition d'une hybridation sp^2 en 17 conduit à l'épimérisation de la chaîne.

Un tel mécanisme est parfaitement cohérent avec les données de la littérature concernant la stabilité relative d'un substituant 17βH en fonction de la nature de la jonction C/D [15]*.

Les données sont résumées dans le tableau 1.

Nature de la jonction C/D	17βH	17αH
C/D cis 14β	stable	instable
C/D trans 14α	instable	stable

TABLEAU 1

La formation de dérivé spiro fait appel à l'élimination de Cl^- à partir du chloro-14β (17αH) instable, par un mécanisme concerté : élimination du proton 17α et migration antarafaciale de la liaison C_{12}-C_{13} sur le carbone 14 avec élimination suprafaciale de Cl^-.

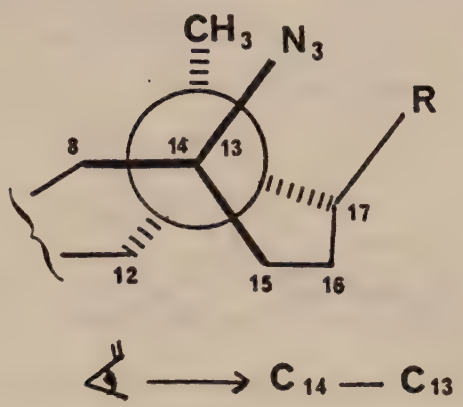
L'examen des modèles moléculaires montre que la liaison C_{12}-C_{13} est antipériplanaire avec la liaison C_{14}-Cl, ce fait étant cohérent avec un mécanisme d'élimination concerté.

Un mécanisme E_1 faisant apparaître, après élimination de Cl^-, une charge positive en 14 ne paraît pas acceptable, l'orbitale vacante de ce carbocation ne présentant pas avec l'orbitale de la liaison C_{12}-C_{13} un recouvrement suffisant ; par contre, ce recouvrement est maximum avec l'orbitale

---

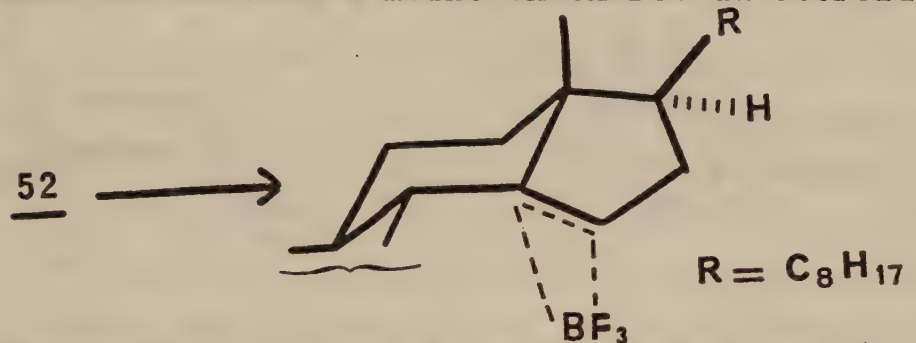
* Cette instabilité peut être rationalisée en considérant que la liaison C_{14}-X éclipse la liaison C_{17}-R, ce qui entraîne un gain d'énergie pour la molécule.

C_{13}-C_{18} et conduirait alors à une migration du méthyle 18, ce qui n'est pas observé.

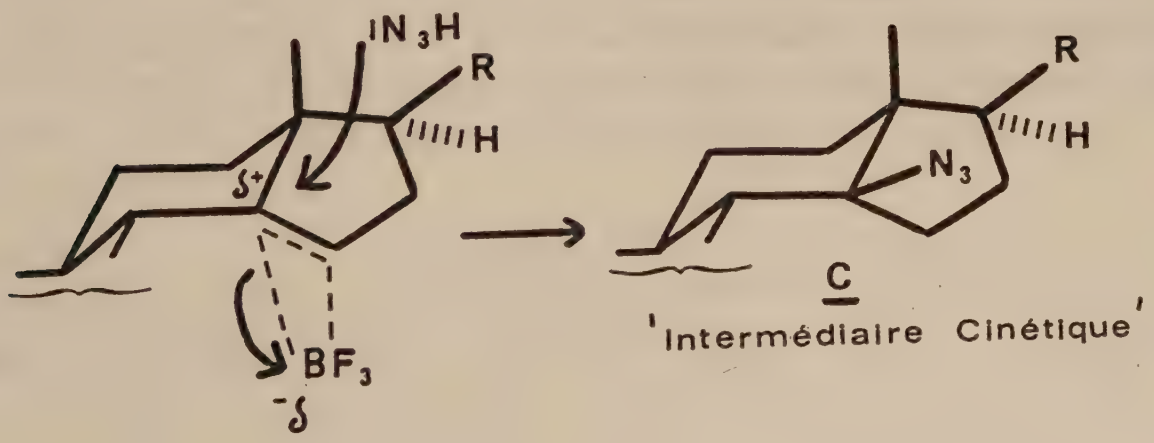


Nous proposons donc pour la formation de l'azide 54 un mécanisme similaire.

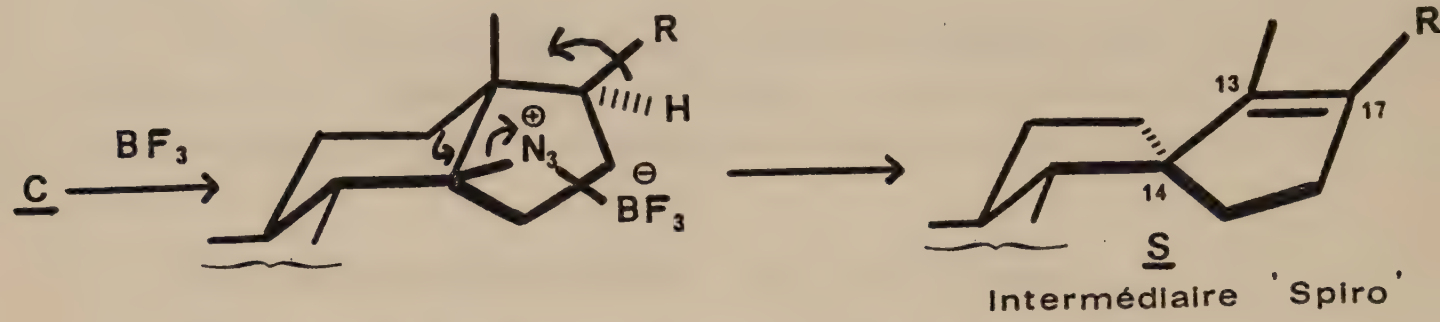
La formation d'un complexe π activé entre l'oléfine et BF_3 se fait sur la face α moins encombrée du stéroïde.



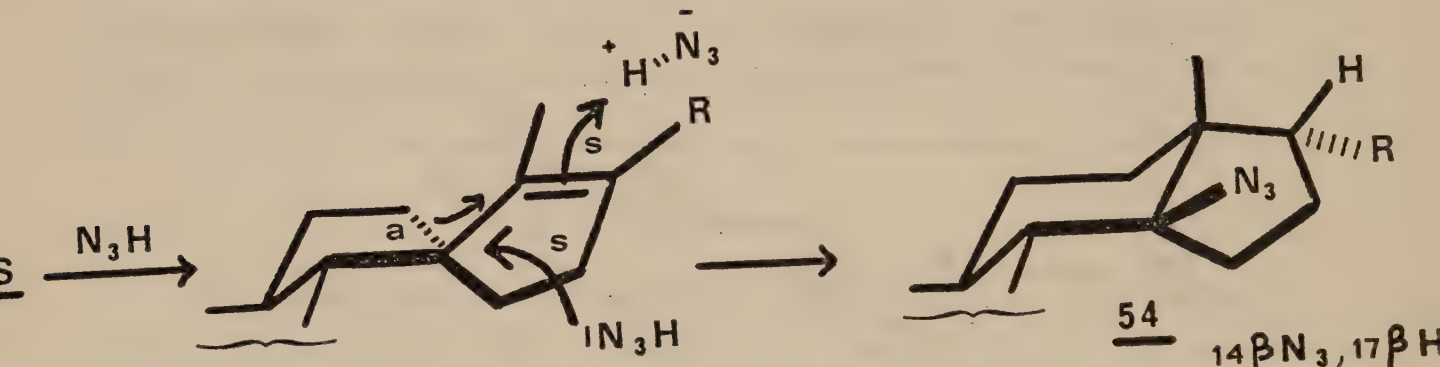
L'attaque par la face β de ce complexe asymétrique (cf p. 22) par un nucléophile HN_3 conduit, après élimination du BF_3, en présence d'un proton $H^{\oplus}$, à l'azido-14β (17αH), vraisemblablement intermédiaire cinétique C.



Cet intermédiaire étant thermodynamiquement défavorisé, une décompression stérique s'effectue par élimination concertée du reste N_3 complexé par BF_3, avec formation de l'intermédiaire spiro S.



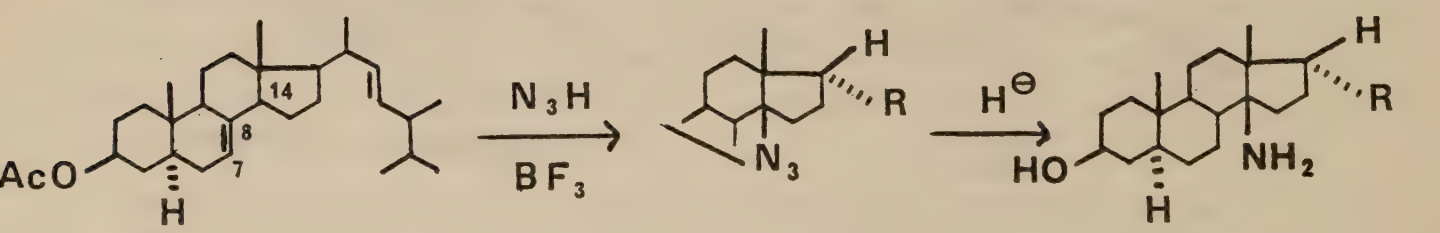
L'attaque du carbone spiro 14 par N_3 H sur la face β conduit, par un processus concerté (s, a, s) à l'azido-14β (17βH), produit thermodynamique.



L'isolement de l'intermédiaire cinétique azido-14β (17αH) a été tenté en conduisant la réaction à basse température (-30°C), mais n'a pu être effectivement réalisée.

b) acétate de 5-dihydroergostérol 53

Le traitement du composé 53 par le réactif N_3 H/BF_3 permet d'accéder quantitativement à l'acétoxy-3β azido-14β (24 βF méthyl) cholestène (22-23) trans (17βH) 57.



53 57 58

La structure de l'azide 57 est déterminée comme précédemment par étude en S.M. de l'amino-alcool 58, produit de réduction par $LiAlH_4$ (pic M/e 96).

La stéréochimie en 14 et en 17 est donnée par l'examen du spectre de R.M.N. du ^{13}C (voir partie III).

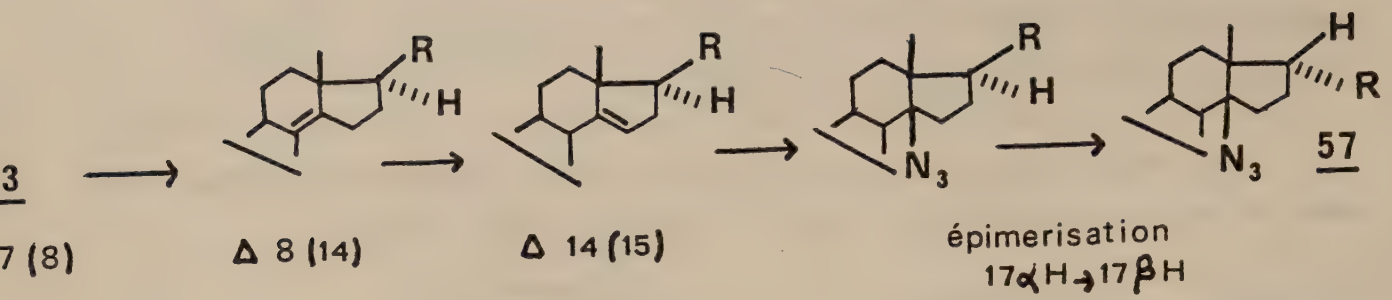
- Discussion

La formation du composé 57 à partir d'une oléfine 53 Δ7(8), Δ22 (23), appelle trois remarques essentielles :

- la double liaison Δ22 (23) disubstituée, ne réagit pas ;
- la double liaison Δ7 (8), trisubstituée, conduit à l'introduction d'une fonction azide stéréospécifiquement en 14β ;
- une épimérisation 17αH → 17βH est observée ;
- la non réactivité de l'oléfine Δ22 (23) confirme bien les conclusions de la première partie sur les oléfines disubstituées et démontre une nouvelle fois la particulière régiospécificité de la réaction ;
- la formation d'un azide 14β, avec épimérisation 17αH → 17βH, à partir d'un Δ7 (8) (17αH), fait remarquable, peut être expliqué selon trois hypothèses :

. Hypothèse a

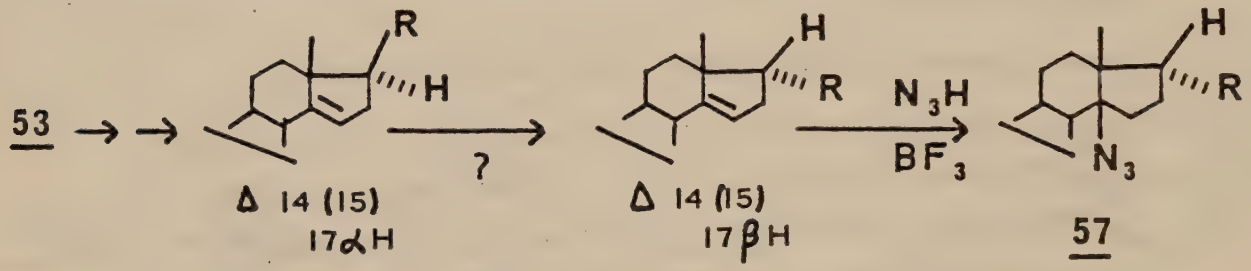
Isomérisation préalable en milieu acide de l'oléfine Δ7 (8) en Δ8 (14), puis en Δ14 (15). L'addition sur l'oléfine Δ14 (15) conduirait à la formation d'azide 14β (17αH) qui, par un mécanisme d'épimérisation analogue à celui proposé lors de l'étude du prégnène-14 (intermédiaire spiro), livrerait le composé 57.



Hypothèse (a)

. Hypothèse b

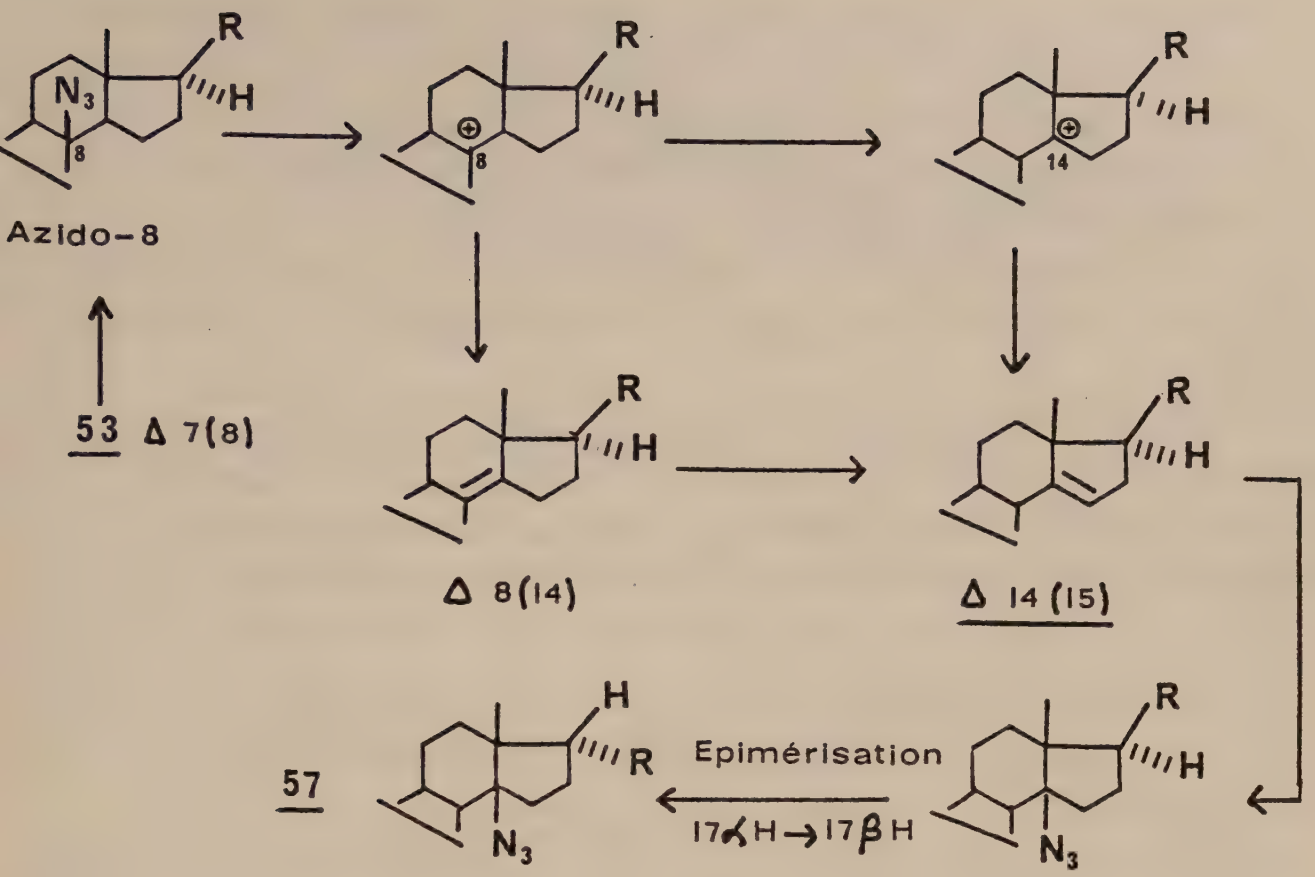
Isomérisation préalable Δ7 (8) →Δ14 (15) comme dans le cas précédent. L'oléfine Δ14 (15) s'épimeriserait 17αH→17βH pour conduire à l'oléfine Δ14 (15) (17βH) dont l'attaque par N_3 H fournirait l'azide 57.



Hypothèse (b)

. Hypothèse c

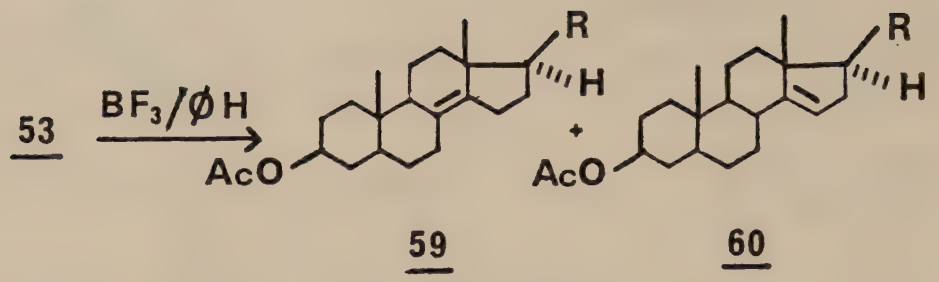
Formation d'un azido-8β stéroïde par addition directe de N_3H sur l'oléfine Δ7 (8). Le composé, instable, subirait une élimination du reste N_3 complexé par BF_3 conduisant à un carbocation en 8 qui évoluerait sur l'oléfine Δ14 (15) [36]. L'addition de N_3 H sur cette oléfine mènerait à l'azido-14β (17αH) qui, par un mécanisme d'épimérisation 17αH →17βH identique aux cas précédents, fournirait le composé 57.



L'hypothèse b peut être, à notre avis, rejetée en se basant sur les remarques suivantes :

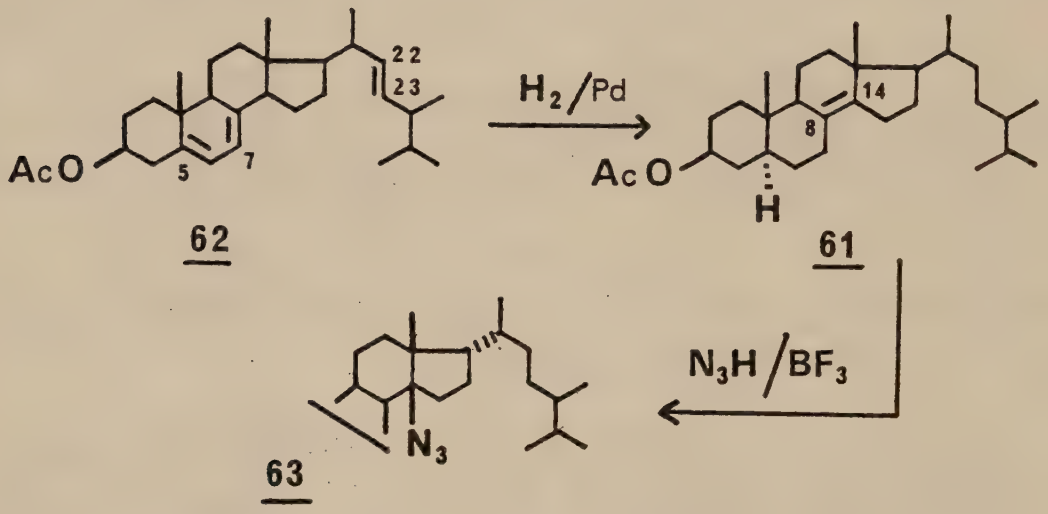
- Les travaux de FIESER et coll. [16] sur l'isomérisation en milieu acide ($HCl/CHCl_3$) de 53 ont montré que le composé obtenu (β-dihydroergostérol" pour les auteurs) est un mélange des oléfines Δ8 (14) et Δ14 (15) de configuration inchangée.
- Des travaux plus récents [14,17] ont pourtant démontré que le traitement acide du Δ8 (14) cholestène (17αH) par $HCl/CHCl_3$ à -30° conduit majoritairement au Δ14 cholestène (17αH), mais accompagné de son épimère 17βH.

Afin de cerner plus précisément le phénomène, le composé 53 a été soumis à l'action d'une solution benzénique de BF_3. Le mélange obtenu, analysé par R.M.N. du ^{13}C, se montre composé des oléfines Δ8 (14) 59 et Δ14 (15) 60, de configuration 17αH inchangée.



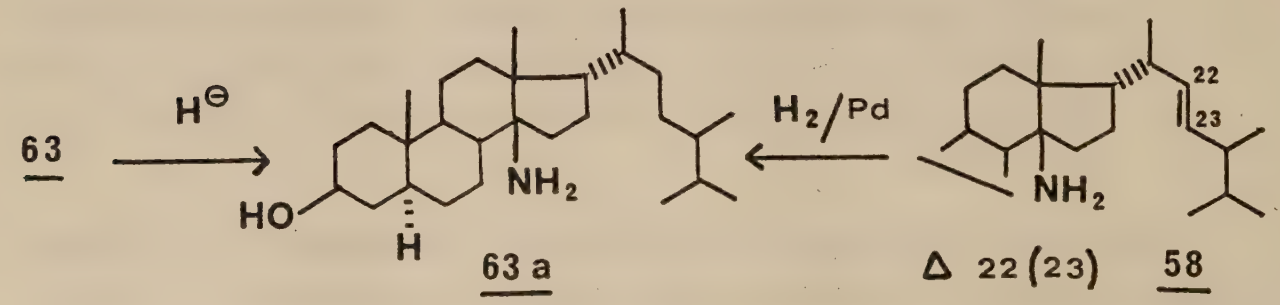
59 60

De même, l'action du réactif N_3 H/BF_3 sur l'acétate de Δ8 (14) ergostane 61, obtenu par hydrogénation catalytique de l'acétate d'ergostérol 62 [16], conduit quantitativement à l'azide 63, homologue dihydrogéné en 22-23 de 57.



62 61 63

La structure de 63 est déterminée par corrélation chimique : la réduction de 63 par $AlLiH_4$ conduit à l'amino-alcool identique au produit d'hydrogénation de 58 par H_2/Pd/C.



63 a Δ 22(23) 58

Cet ensemble de résultats permet donc d'éliminer l'hypothèse b (formation d'un Δ14 (15) 17βH). Les deux

hypothèses restantes évoquent la formation d'un azide intermédiaire 14β 17αH dont l'origine diffère suivant ces deux hypothèses. Le fait que l'azido-8β, qui se formerait suivant l'hypothèse c, ne soit pas isolé est un argument négatif vis-à-vis de celle-ci. Il serait pourtant concevable d'évoquer l'instabilité d'un tel composé (2 interactions 1-3 diaxiales avec les méthyles 18 et 19) pour expliquer ce fait.

Nous proposons, pourtant, d'exclure l'hypothèse c en nous basant sur les considérations suivantes :

- il n'existe pas dans la littérature d'exemple d'addition (hydracides) sur une insaturation Δ7 (8) qui conduirait à un stéroïde substitué en 8β.
- l'encombrement important de la face β défavorise fortement toute attaque en 8β.

En conséquence, l'hypothèse retenue pour la formation de l'azide 57 est donc l'hypothèse a qui fait appel à une isomérisation préalable en milieu acide Δ7 (8) Δ14 (15), suivie de la formation d'un intermédiaire azido-14β (17αH) instable, qui, par un mécanisme spiro, conduit au composé 57 observé.

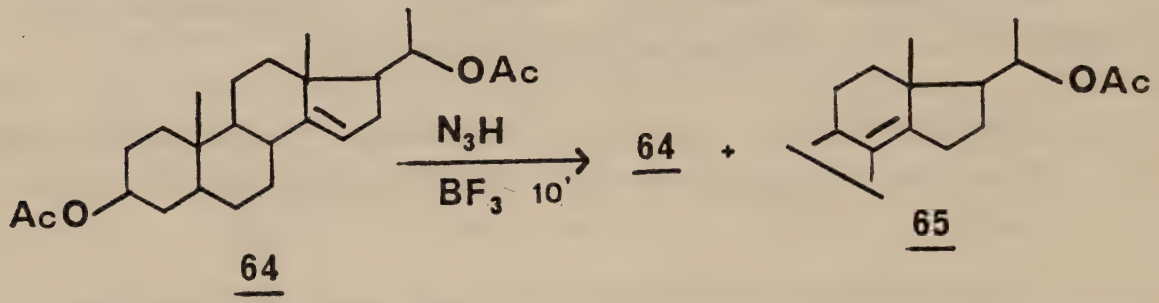
- Conclusion

L'utilisation des deux modèles précédents nous a permis de démontrer, une nouvelle fois, la régiospécificité de la réaction en fonction du degré de substitution des oléfines réagissantes. De plus, l'exemple du composé 53 fait apparaître une nouvelle voie d'accès aux composés azotés en 14β. En effet, si l'accès aux oléfines Δ14 est malaisé [18], les oléfines Δ7 (8) sont facilement accessibles à partir des Δ5 stéroïdes relativement abondants.

2 - Réactivité des diacétoxy-3β (20S) prégnène-14 Influence de la substitution en 20 et de la configuration en 17 [43,62]

a) diacétoxy-3β (20S) prégnène-14 (17αH)

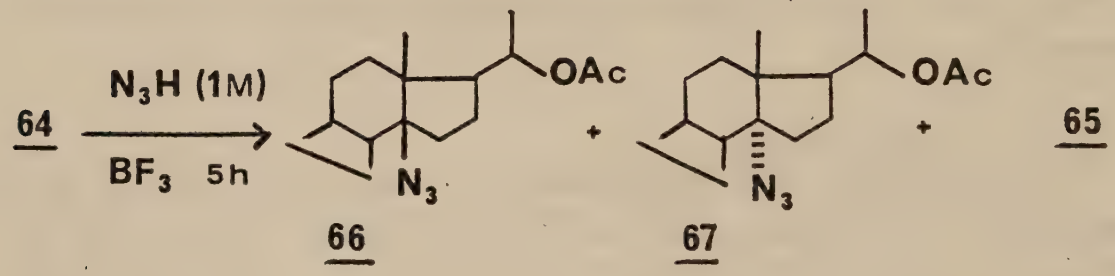
L'oléfine 64*, dans les conditions N_3H/BF_3 (0,25N) et en 10', ne conduit pas à la formation d'azide, mais à un mélange de produit de départ et de son isomère Δ8 (14).



64

En forçant les conditions réactionnelles (N_3H/M/5h), la composition du mélange M obtenu est la suivante [43] :

M	diacétoxy-3β (20S) azido-14β prégnane	17αH	50%	66
	diacétoxy-3β (20S) azido-14α prégnane	17αH	10%	67
	diacétoxy-3β (20S) prégnène-8 (14)	17αH	40%	65



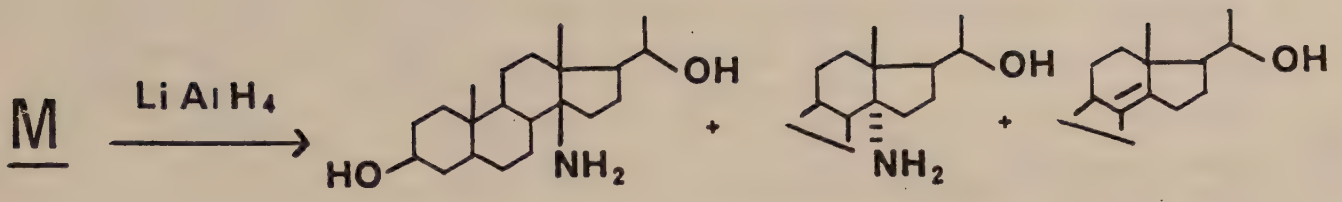
66 67

Afin de caractériser les produits formés, inséparables dans les conditions habituelles, le mélange M est traité de deux façons différentes [43,62] :

- par réduction ($AlLiH_4$) on isole deux produits polaires 68 et 69, aminodiols épimères en 14. L'oléfine 65a n'a pu être obtenue à l'état pur.

---

* La synthèse de ce composé est décrite dans la partie expérimentale.



68 69 65a

L'étude des fragmentations en S.M. permet d'attribuer au groupement amino la position 14 (pic m/e 96 caractéristique). De plus, le composé 68 présente les pics en S.M. correspondant à un transfert d'hydrogène de l'hydroxyle en 20 sur l'amine-14β, phénomène déjà décrit sur d'autres amino stéroïdes [56]. La stéréochimie $14\beta NH_2$ (17αH) permet un arrangement spatial de la molécule favorable à ce transfert*.

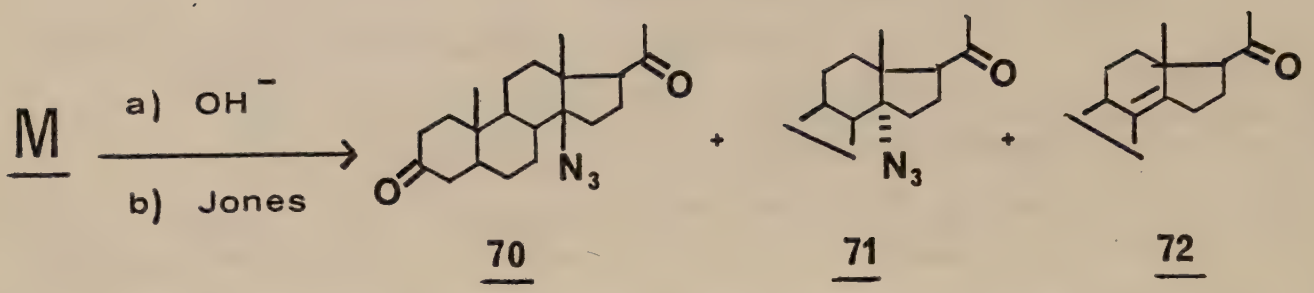
Le spectre I.R., en solution diluée dans CCl_4, fait apparaître une intense liaison hydrogène intramoléculaire ($\Delta\nu = 238 cm^{-1}$) entre l'OH en 20 et le doublet libre de l'azote en 14 [61].

Ces données sont en faveur d'une stéréochimie 14β du groupement aminé et 17αH pour le composé 68. L'amino-diol 69, par contre, ne présente pas, pour sa part, de phénomène de transfert en S.M., ni de liaison hydrogène intramoléculaire, ce qui est compatible avec une stéréochimie 14α de NH_2.

. Par saponification de M, suivie d'une oxydation par le réactif de Jones, on isole les dicétones 70, 71 et 72.

---

* L'étude précise de ce transfert et des spectres de S.M. en ionisation chimique (IC) de ces composés sera effectuée dans la partie III de ce travail.



70 71 72

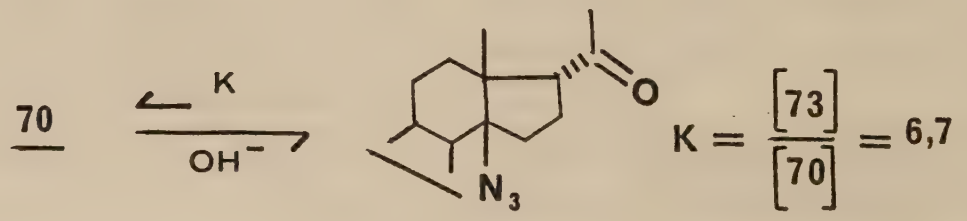
La structure de l'oléfine 72 est déterminée en remarquant l'absence de proton oléfinique en R.M.N. protonique, ce qui conduit à la considérer comme une oléfine tétrasubstituée, la S.M. montrant la présence d'une insaturation.

Le déplacement chimique du Me-18 [58], ainsi que l'étude des fragmentations en S.M. plaident en faveur d'une position Δ8 (14) de l'insaturation. Pour les cétones 70 et 71, la stéréochimie en 14 est déduite de l'étude des courbes de dichroïsme circulaire (DC) [15] et de leur épimérisation en milieu alcalin selon MITSUHASHI et NOMURA [37].

En effet, l'examen de la littérature [15,37] montre que, quelle que soit la stéréochimie de la jonction C/D, la stéréochimie 17αH entraîne un signe positif de l'effet Cotton et la stéréochimie 17βH, un signe négatif.

Les cétones 70 (λmax 290 et Δε=+1,87) et 71 (λmax 290 et Δε=+4,8) présentant un effet Cotton positif en DC possèdent donc la configuration 17αH.

Le traitement alcalin du composé 70 conduit à l'épimère 73 (DC λmax 290 et Δε=-0,34) montrant un effet Cotton négatif.



73

La cétone 70 possède donc une configuration C/D cis puisque son traitement en milieu alcalin conduit à un dérivé thermodynamique (C/D cis entraînant 17βH plus stable (voir p. 38).

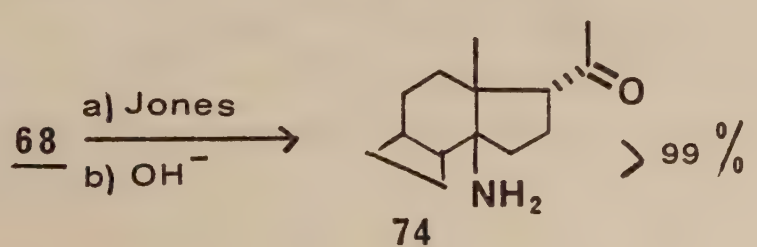
Par contre, la cétone 71 est pratiquement stable en milieu alcalin. Sa stéréochimie étant 17αH, cette stabilité sous-entend donc une jonction C/D trans.

Composé	Jonction C/D	effet Cotton	Stabilité en milieu OH
70	cis	+	instable
71	trans	+	stable
73	cis	-	stable

Il faut noter, à ce propos, que les travaux de RUBIN [15] sur l'épimérisation en milieu alcalin des prégnanones-20 permettent de fixer à 77% ±2% le pourcentage de l'épimère 17βH dans l'équilibre 17αH ⇌ 17βH pour une jonction C/D cis.

Dans le cas d'une substitution 14β-OH, l'équilibre 17αH ⇌ 17βH est déplacé presque totalement dans le sens de la formation de l'épimère 17βH ([17βH] > 99%) [37].

De même, une substitution 14β-NH_2 provoque un effet identique. En effet, l'oxydation par le réactif de Jones de l'amino-diol 68 (17αH) suivie d'une alcalinisation, ne conduit pas à la dicétone-amine de même configuration en 17 mais à son épimère 74 dont l'étude de la courbe de DC et la stabilité en milieu alcalin permettent de lui attribuer la configuration 17βH.



74

L'influence déstabilisante d'une substitution en 14β par un hydroxyle ou une amine peut être rationalisée en invoquant l'existence d'une interaction 1-3 diéquatoriale entre la liaison C_{14}-X et la liaison C_{17}-C_{20}, interaction plus importante quand X=OH ou NH_2 que quand X=H

$$X = H \quad K = \frac{[17\beta H]}{[17\alpha H]} = 3,3 \; ; \; X = OH, NH_2 \quad K = \frac{[17\beta H]}{[17\alpha H]} = 99$$

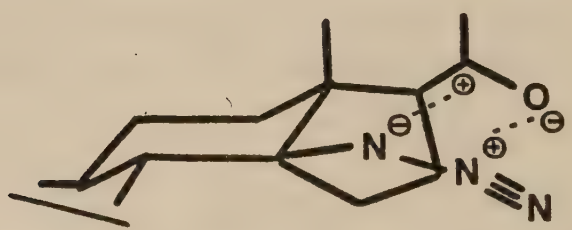
Par contre, une substitution 14βN_3 déplace bien l'équilibre 17αH⇌17βH dans le même sens que précédemment, mais de façon moins importante

$$X = N_3 \quad K = \frac{[17\beta H]}{[17\alpha H]} = \frac{87}{13} = 6,7$$

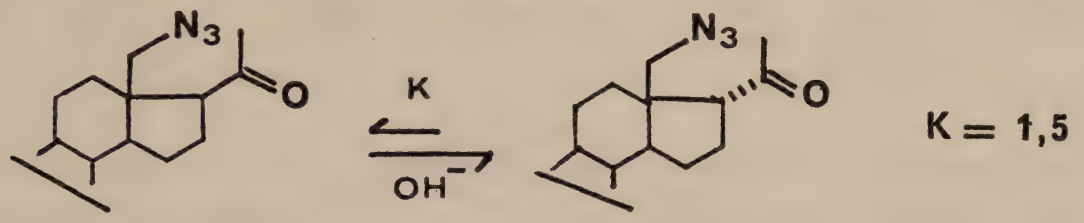
Cette différence de comportement en fonction de la nature du substituant en 14β n'est pas négligeable ; en effet, le passage pour la constante K de 99 pour OH 14β à 6,7 pour N_3 14β correspond à une différence d'énergie libre standard ΔHf° d'environ -1Kcal [57].

En conséquence, dans le cas d'un azide 14β (17αH) l'hypothèse d'une stabilisation par interaction électrostatique entre l'azide 14β et la cétone en 20 doit être proposée.

La considération des formes limites mésomères de l'azide et de la cétone permet de schématiser une telle interaction en faisant apparaître deux dipoles permanents.



Une telle interaction entre groupements azide et cétone avait déjà été suggérée par différents auteurs dans le cas des azido-18 prégnanone-20 [59] et des azido-3 céto-6 stéroïdes [60].



selon CHOAY [59]

Le tableau 1 résume les pourcentages relatifs de l'épimère thermodynamique (17βH) en fonction de la nature de la substitution en 14β.

Nature du substituant 14β	% épimère 17βH	$K = \frac{[17\beta H]}{[17\alpha H]}$
H	77%	3,3
OH	99%	99
NH_2	99%	99
N_3	87%	6,7

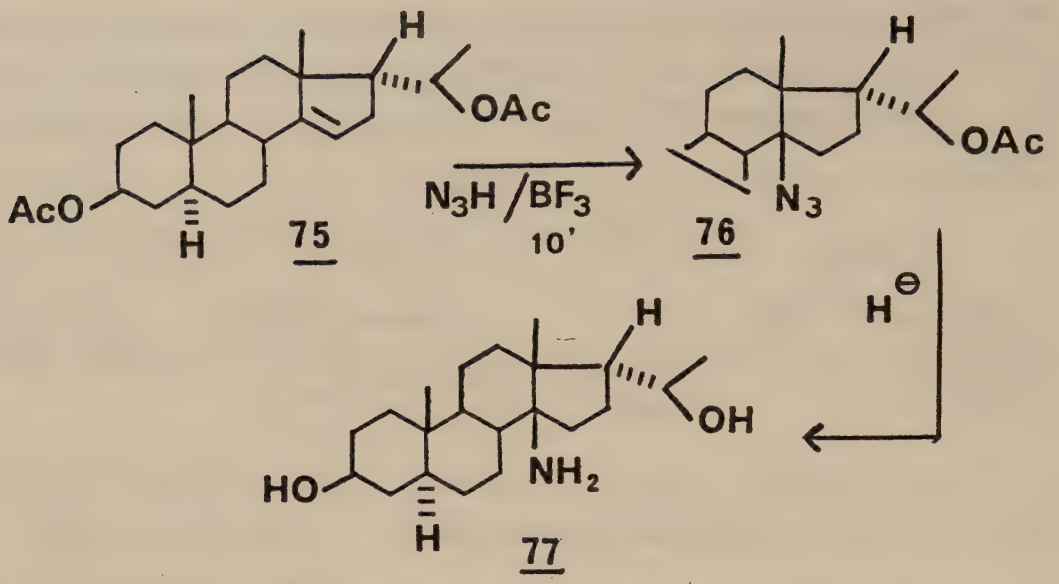
TABLEAU 1

b) diacétoxy-3β,(20S) prégnène-14 (17βH) (5αH)* 75

En opposition avec le cas de l'épimère 17αH, la réaction appliquée au composé 75 conduit quantitativement et dans les conditions habituelles (0,25N, 10') à l'azide 14β correspondant 76.

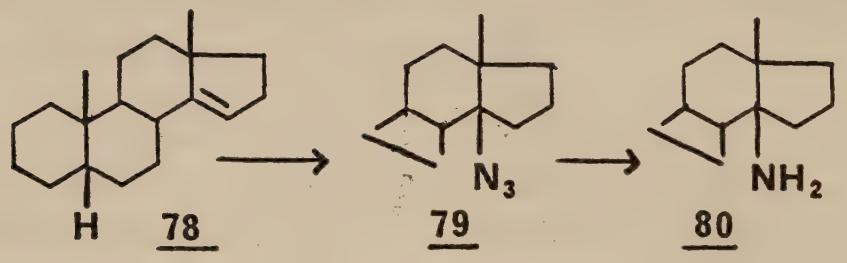
---

* La préparation de ce composé est décrite dans la partie expérimentale.



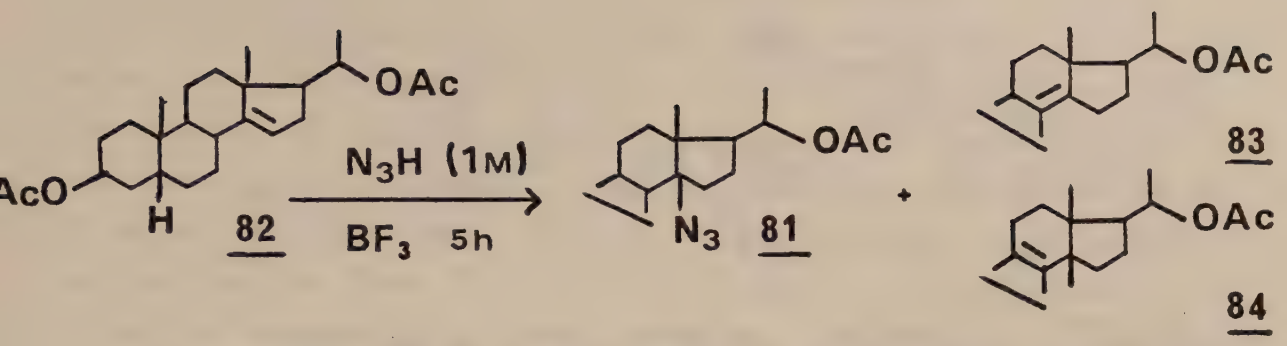
Il convient de noter dans ce cas la même régiospécificité pour l'introduction de l'azide en 14 que celle évoquée à propos de l'androstène-14 (p. 36)

L'influence de la stéréochimie en 5 est négligeable ; en effet, l'androstène-14 (5βH) 78 conduit quantitativement à l'azido-14β prégnane (5βH) 79.

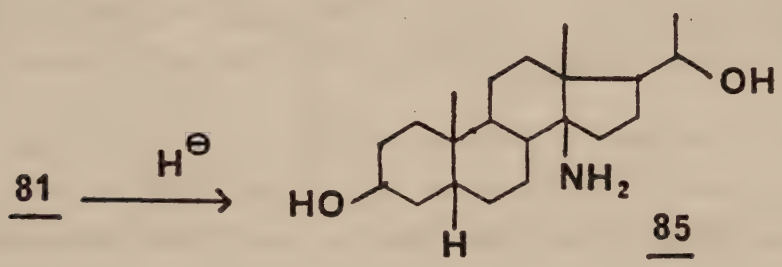


c) diacétoxy-3β,(20S) prégnène-14 (17αH)(5βH) 82

Comparativement au cas du prégnène-14 (17αH) (5αH) 64 la modification de la stéréochimie en 5 (5αH→5βH) influe très défavorablement sur le rendement en azide. En effet, le composé 82, même dans les conditions d'une plus forte concentration en N_3 H (1N) ne conduit en 5h qu'à 10% environ d'azide 81 et à 90% d'un mélange des oléfines tétrasubstituées : Δ8 (14) 83 et Δ8 (9) 84.



La structure de l'azide 81 est déterminée comme précédemment par étude en S.M. de l'amino-diol 85, produit de réduction par $LiAlH_4$ de 82 (transfert O-H→NH_2) et par étude de ses données spectrales (R.M.N.).

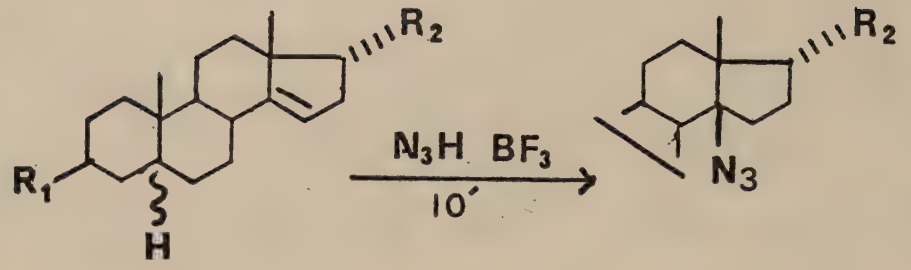


d) discussion des résultats

L'introduction d'une fonction azide sur les diacétoxy-3β,(20S) prégnène-14 est donc conditionnée par deux facteurs principaux :

. stéréochimie en 17,
. stéréochimie en 5.

La nature de la stéréochimie en 17 est l'influence principale ou primaire par opposition à la stéréochimie en 5 qui n'a qu'une influence secondaire sur le déroulement de la réaction. En effet, quelle que soit la stéréochimie en 5, une stéréochimie 17βH ne joue aucun rôle vis-à-vis de l'addition de N_3 H sur l'insaturation Δ14 (15). Le caractère quantitatif et la stéréospécificité de la réaction ne sont pas altérés lorsque le réactif N_3 H/BF_3 est opposé aux androstène-14 (5αH) et (5βH), ainsi qu'aux oléfines 75 et 77. De même, la nature de la substitution en 20 est indifférente à condition que la stéréochimie soit 17βH.



$R_1 = H$, $R_2 = H$, 5αH — 50 ⟶ 51
$R_1 = H$, $R_2 = H$, 5βH — 79 ⟶ 80
$R_1 = OAc$, $R_2 = OAc$, 5αH — 75 ⟶ 76

Par contre, le passage à une stéréochimie 17αH influe de façon considérable sur le déroulement de la réaction et, dans ce cas, une stéréochimie 5βH devient très défavorable.

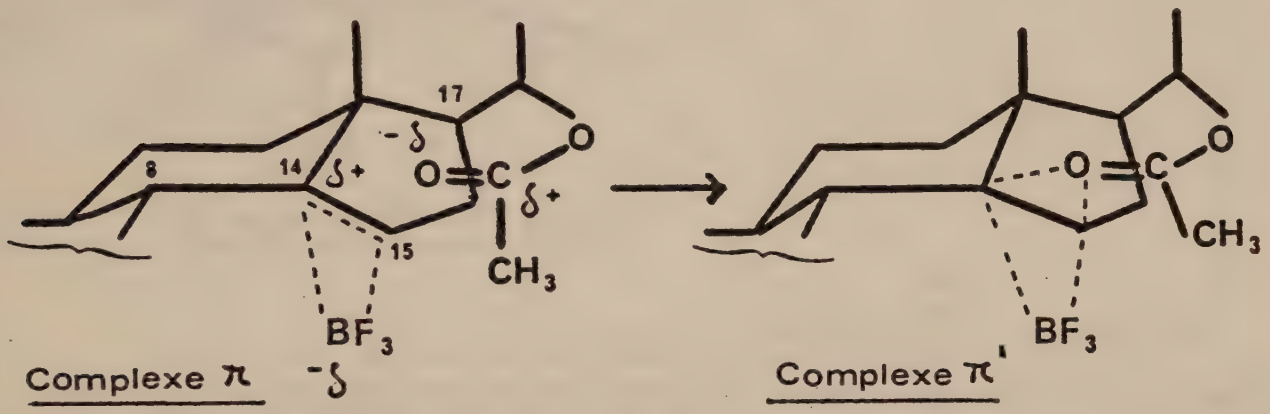
Le tableau 2 résume l'influence de la stéréochimie en 5 et en 17, ainsi que la nature de la substitution en 17, sur l'introduction d'une fonction azide sur les oléfines Δ14 (15).

Composé	Stéréochimie 5	Stéréochimie 17	Substitution en 17	azide 14β %	azide 14α %	Δ8(14) %	Δ8(9) %
50	5αH	-	H_2	100	0	0	0
79	5βH	-	H_2	100	0	0	0
52	5αH	17αH	C_2H_5	100	0	0	0
75	5αH	17βH		100	0	0	0
64	5αH	17αH		50	10	40	0
82	5βH	17αH		10	0	x	x
						90%	

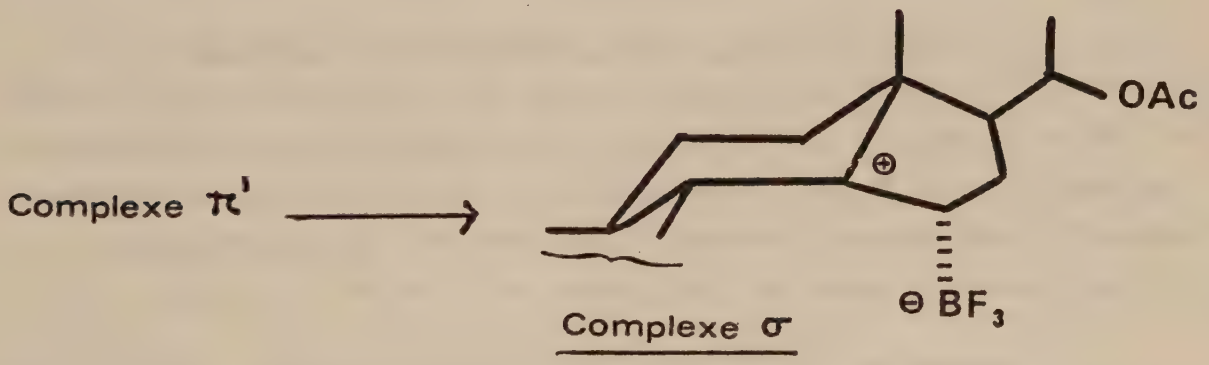
TABLEAU 2

Pourcentage des produits de réaction en fonction de la substitution en 17 et de la stéréochimie en 5 et 17.

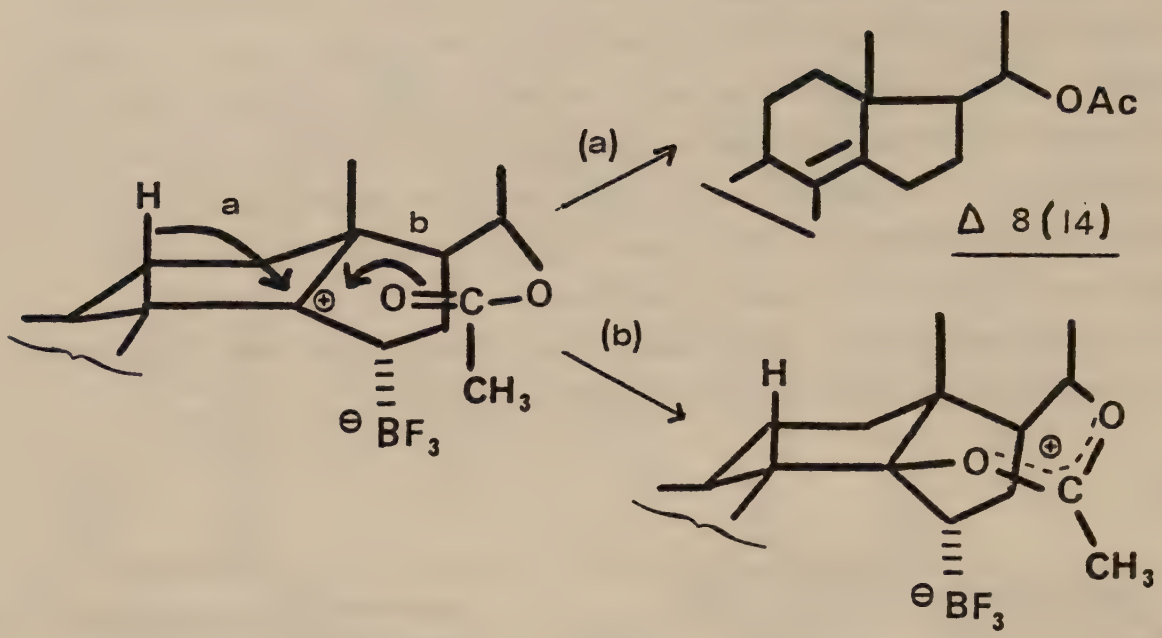
L'influence défavorable de l'acétoxyle en 20 dans le cas d'une stéréochimie 17αH peut être expliquée de la façon suivante : la complexation de l'oléfine Δ14 (15) par BF_3 sur la face α moins encombrée conduit au complexe activé π correspondant. Celui-ci, dans le cas d'un acétoxyle en 20 et d'une stéréochimie 17αH, peut être bloqué, par complexation sur la face β, par l'acétoxyle en 20 qui réalise ainsi un encombrement suffisant pour interdire une approche de ce complexe π par un nucléophile N_3H.



Le complexe π' formé peut évoluer vers la forme limite d'un complexe activé σ, faisant apparaître sur le carbone 14 une déficience électronique.



. Dans le cas d'une concentration 0,25N en N_3H, la neutralisation de la charge en 14 ne peut se faire que, soit par perte du proton en 8 conduisant à l'oléfine Δ8 (14) (voie a), soit par attaque nucléophile interne par l'acétoxyle en 20 conduisant à une entité zwitterionique limite Z (voie b)(analogue à l'acétoxonium 3β,5β de la page 33)

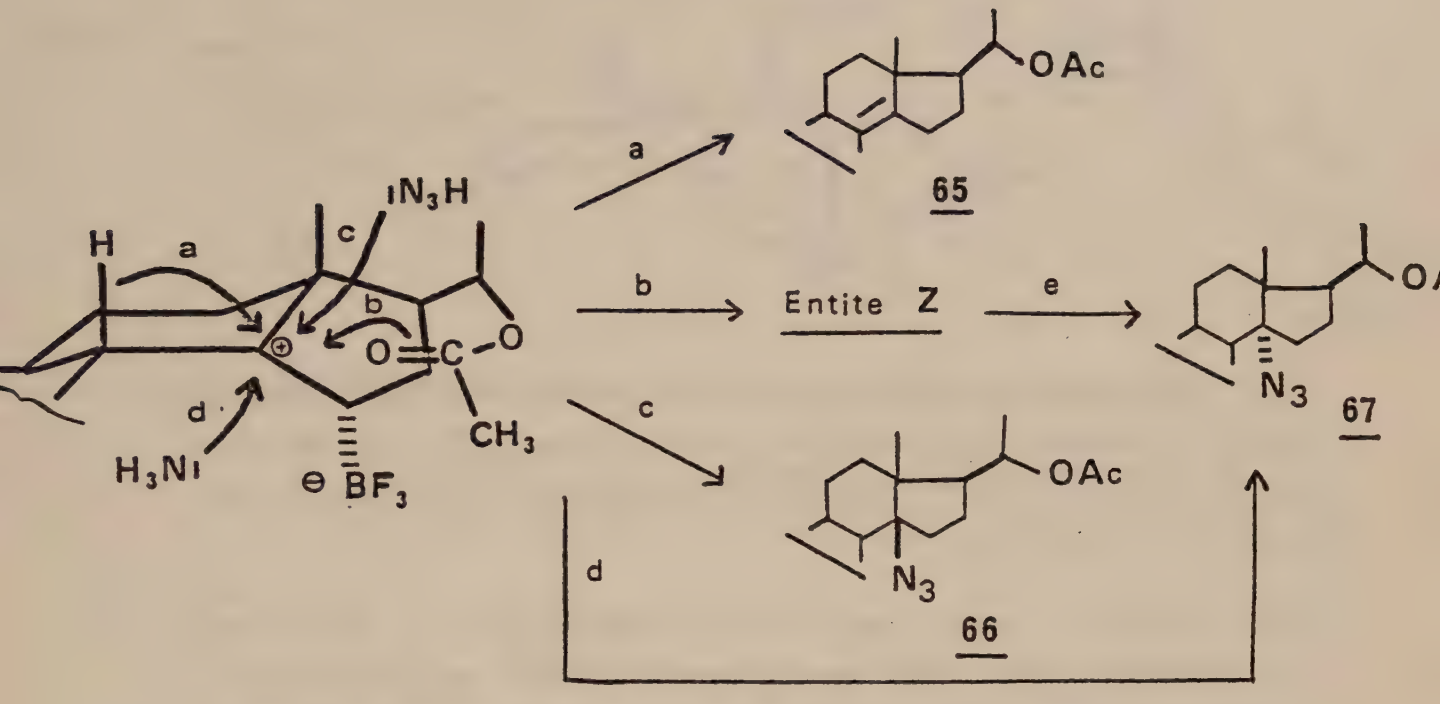


Entité Zwittérionique Z

Dans cette entité Z l'encombrement de la face β ne permet pas la formation de l'azide 14β, la concentration insuffisante en N_3 H entraînant une vitesse de substitution nucléophile trop faible par rapport à celle conduisant à l'entité Z. En conséquence, l'oléfine Δ14 (15) évolue en partie vers l'oléfine Δ8 (14) tétrasubstituée non réactive.

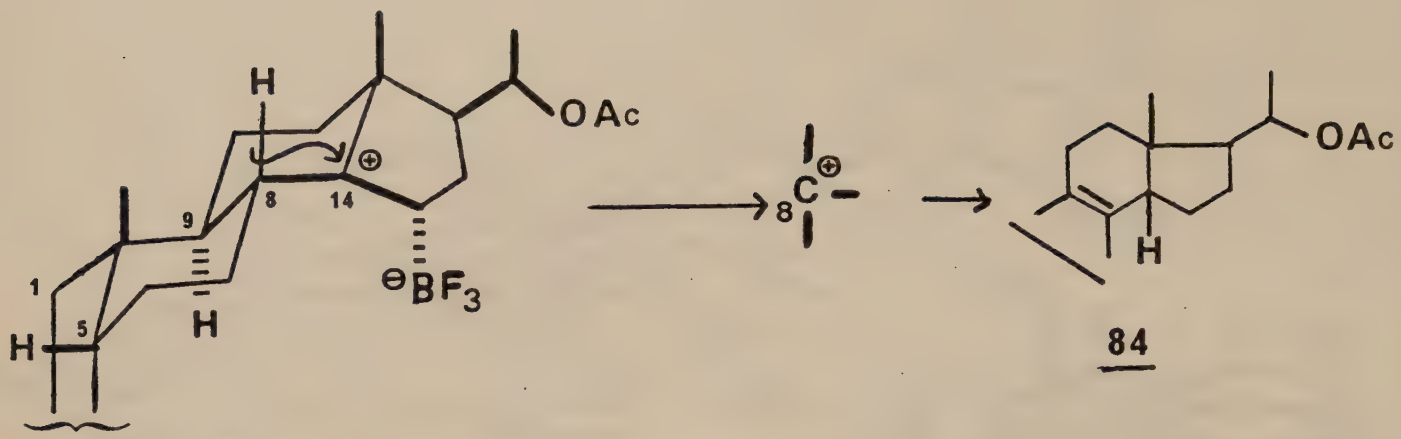
. Dans le cas d'une concentration 1M en N_3 H, une compétition entre la formation de l'entité Z et l'attaque directe par la face β d'un nucléophile N_3 H peut exister, l'augmentation de la concentration en N_3H induisant une augmentation concomittante de la vitesse de substitution, et conduit ainsi à l'azide 14β (voie c).

La formation de l'azide 14α résulte alors, soit d'une attaque directe par la face α (l'encombrement de cette face par BF_3 chargé négativement expliquant la proportion plus faible d'attaque α) (voie d), soit de l'ouverture de l'entité Z (voie e).



Un tel mécanisme présente en outre l'avantage d'expliquer l'influence secondaire défavorable d'une stéréochimie 5βH. En effet, les travaux de MAMLOCK [58] sur la stabilité relative des oléfines stéroïdiques en milieu acide, ont démontré que, dans le cas d'une jonction A/B cis (5βH), l'oléfine Δ8 (9) était plus favorisée que l'isomère Δ8 (14).

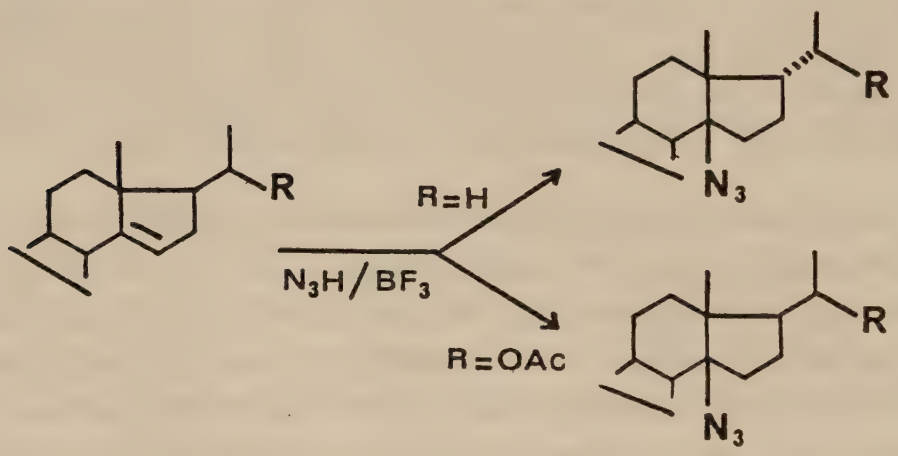
Il est donc possible d'envisager, à partir d'une déficience électronique en 14 dans le complexe activé σ, un transfert rapide d'hydrure 1-2 suprafacial conduisant au complexe activé σ isomère qui possède la charge positive sur le carbone 8 et une stéréochimie 14βH. La stabilisation de cette charge par perte d'un proton en 9 conduit à l'oléfine Δ8 (9).



84

La vitesse de ce transfert devrait être plus rapide que la vitesse de formation de l'oléfine Δ8 (14) dans le cas précédent (5αH), puisqu'un rendement plus faible en azide est observé.

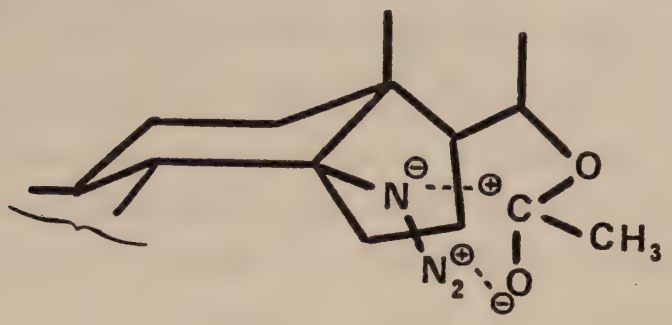
Un autre point remarquable concernant la réactivité des diacétoxy-3β,(20S) prégnène-14 (17αH) est l'absence d'épimérisation 17αH→17βH observée précédemment dans le cas du prégnène-14 (17αH).



Le mécanisme proposé pour expliquer cette épimérisation dans le cas du prégnène-14 (17αH) (R=H) faisait appel à une élimination du groupement azide en 14β complexé par BF_3, sur l'intermédiaire cinétique supposé, l'azido-14β (17αH).

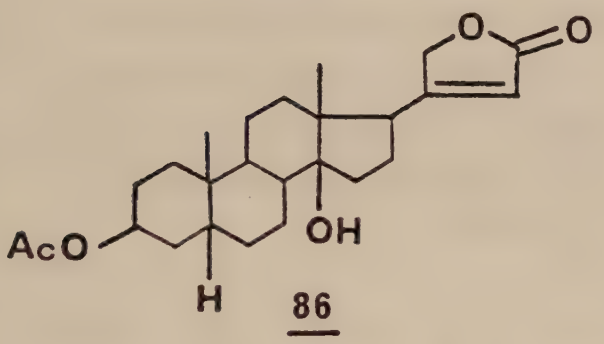
La non épimérisation 17αH→17βH dans le cas où R=OAc doit donc être expliquée par une stabilisation par interaction électrostatique dipole-dipole entre le groupement

azide en 14β et le carbonyle de l'acétoxyle en 20, comme dans le cas de l'azido-14β oxo-20 prégnane (17αH).

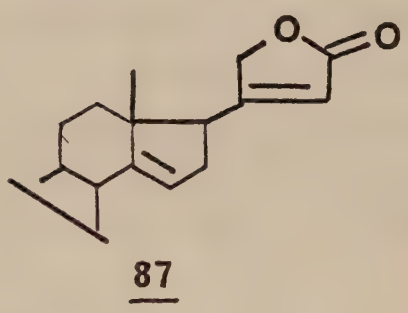


3 - Synthèses d'azido et d'amino-14β cardénolides

a) Réactivité de l'acétoxy-3β digitoxigénine 86 et de l'acétoxy-3β "β anhydro" digitoxigénine 87



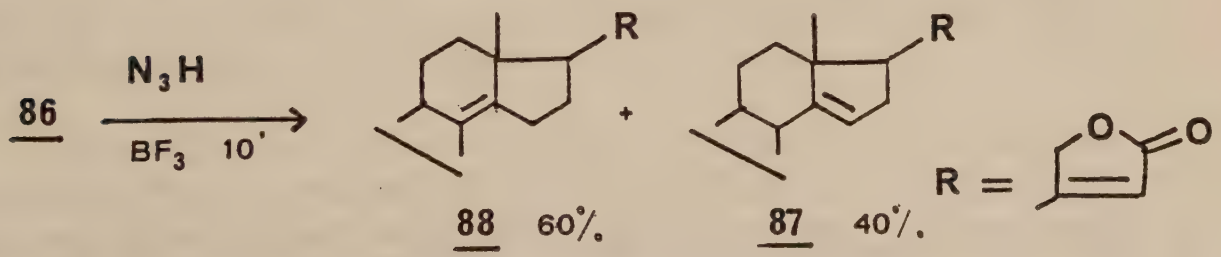
86



87

Les cardénolides 86 et 87 [68], traités par une solution 0,25N de N_3H en présence de BF_3, ne conduisent pas aux azides attendus, mais :

. pour le composé 86, aux produits d'élimination Δ14 (15) 87 et Δ8 (14) 88 (acétoxy-3β "α-anhydro" digitoxigénine).



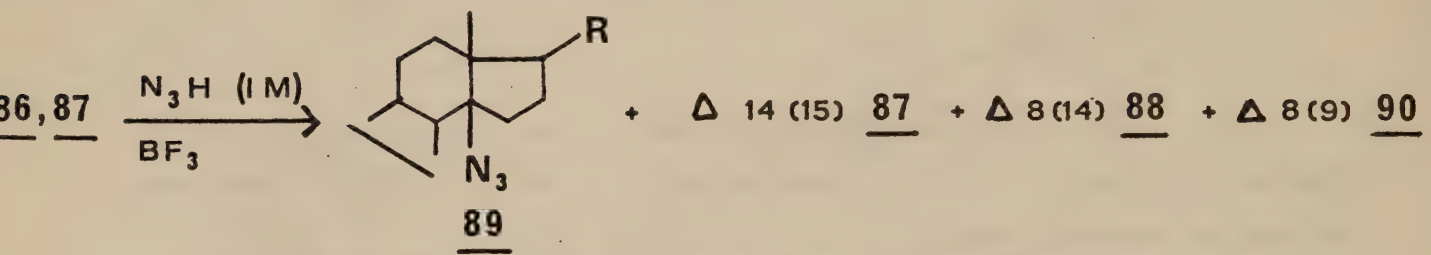
88 60% 87 40%.

. pour l'oléfine 87, au mélange 87 + 88 en proportion sensiblement identique.

Les oléfines tétrasubstituées formées sont identifiées par comparaison avec leurs données physico-chimiques et spectrales avec celles décrites dans la littérature [45].

Par contre, l'utilisation d'une solution plus concentrée en N_3H (1M) conduit à un mélange d'oléfines (produits d'éliminations) et d'azide dont la proportion relative est fonction de la nature du produit de départ et de la durée de réaction.

L'azide 89 n'a pu être isolé suffisamment pur, mais la réalité de sa formation est objectivée par la présence d'une bande N_3 d'intensité notable dans le spectre I.R. du mélange réactionnel brut après extraction. Le signal à 0,983 [Me 18] en R.M.N. protonique de ce mélange réactionel brut est attribué à l'azide 89*, la valeur du déplacement chimique de ce signal est en bon accord avec une stéréochimie 14β pour l'azide, mais la formation d'une petite quantité (<5%) d'épimère 14α ne peut être écartée.



L'étude cinétique de la réaction a donné les résultats consignés dans le tableau 1 pour l'alcool 86 et le tableau 2 pour l'oléfine 87**.

---

* Le déplacement chimique du Me 18 de l'azido-14β uzarigénone préparé par synthèse (cf p. 66) est identique à celui de l'azide 89.

** Les pourcentages sont estimés par R.M.N.

Temps	départ	Δ14 (15) 87	Δ8 (14) 88	Δ8 (9) 90	azide 89
0'	100%	-	-	-	-
+30'	-	35%	45%	-	20%
+60'	-	30%	45%	10%	15%
+120'	-	25%	45%	25%	<5%
+360'	-	-	25%	75%	-

TABLEAU 1

Temps	Départ Δ 14 (15)	Δ8 (14) 88	Δ8 (9) 90	azide 89
0'	100%	-	-	-
30'	35%	55%	-	10%
60'	30%	45%	20%	5%
120'	10%	20%	70%	-

TABLEAU 2

. Discussion

Un premier point fondamental à noter est la similitude de comportement, vis-à-vis du réactif N_3H/BF_3, des composés 86 et 87 par comparaison avec celui du diacétoxy-3β,(20S) prégnène-14 (5βH, 17αH) 82.

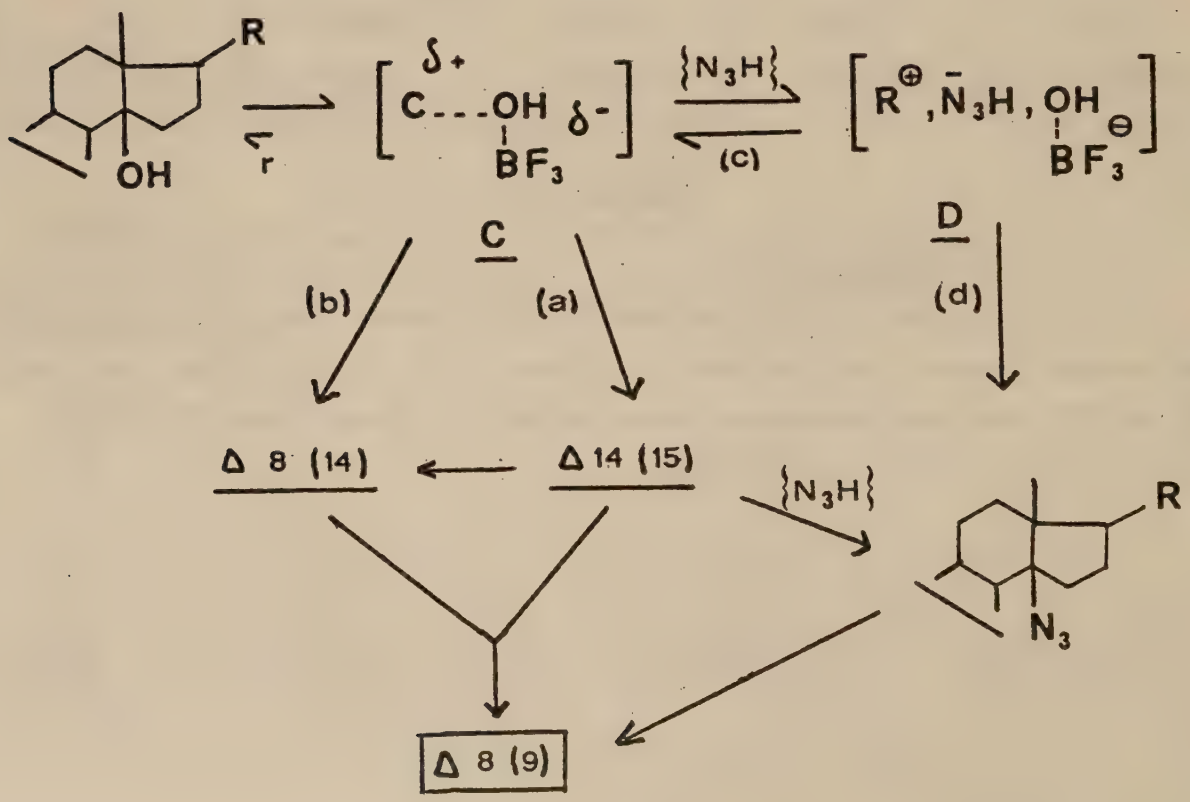
En effet, une substitution en 17 par une lactone αβ insaturée, la stéréochimie étant 17αH, influe également de façon négative sur la formation des azides en 14. Une interaction entre la lactone et le site électrophile en 14 doit alors être postulée, de façon identique au cas des diacétoxy-3β, (20S) prégnène-14, pour expliquer ce fait.

L'examen des résultats de l'étude cinétique appliquée aux composés 86 et 87 permet de dégager les points suivants :

- Dans le cas d'une concentration insuffisante en N_3H, seule la formation de produits d'élimination est observée à partir d'un hydroxyle 14β.
- Une augmentation de la concentration en N_3H induit la formation d'azide 89.

En conséquence, l'hypothèse de la formation d'un intermédiaire C par complexation de l'hydroxyle 14β par BF_3 peut être proposée de façon très similaire au cas des hydroxy-3ε méthyl-3ε cholestanes précédemment évoqué (p. 27).

Cet intermédiaire C peut conduire, par élimination, aux oléfines Δ14 (15) (voie a) et Δ8 (14) (voie b) qui évoluent vers l'oléfine Δ8 (9) ou bien à la paire d'ions D (voie c), l'équilibre C ⇌ D étant fonction de la concentration en N_3H. Cette paire d'ions conduit alors par rétention (voie a) à l'azide 14β.



La possibilité d'une inversion conduisant à l'azide 14α ne peut être écartée bien que la présence d'azide 14α n'ait pu être mise en évidence.

L'élimination de l'azide 89 formé par N_3 H conduit au carbocation en 14 immédiatement stabilisé par formation des oléfines Δ14 (15) et Δ8 (14) qui, par isomérisation, livrent l'oléfine Δ8 (9).

La comparaison de la proportion d'azide formé en 30' dans le cas de la réaction appliquée à l'alcool 86 et dans celui de l'oléfine 87 montre que la formation de l'azide 89 ne peut résulter uniquement de l'addition de N_3 H sur l'oléfine Δ14 (15) préalablement formée par élimination (voie e) de l'hydroxyle 14β, ceci objectivant le mécanisme proposé (voie c).

b) synthèse des azido et amino-14β cardénolides

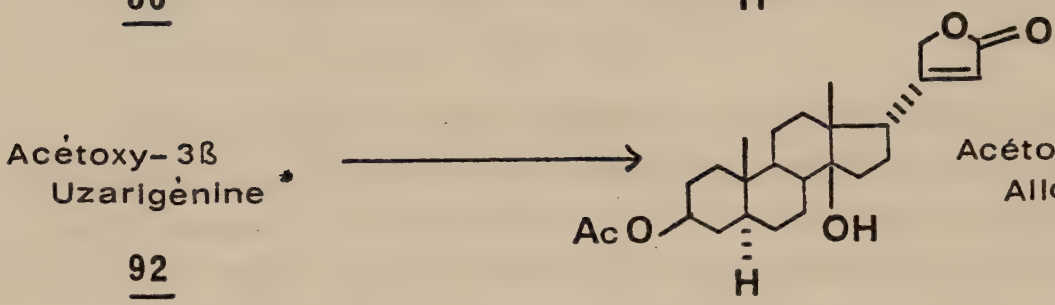
La stéréochimie 17αH apparaissant comme très préjudiciable, particulièrement conjuguée à une jonction A/B cis (5βH), à la formation d'azido-14 cardénolides, nous avons été conduits à appliquer la réaction à d'autres cardénolides naturels possédant une stéréochimie inverse en 17 (17βH).

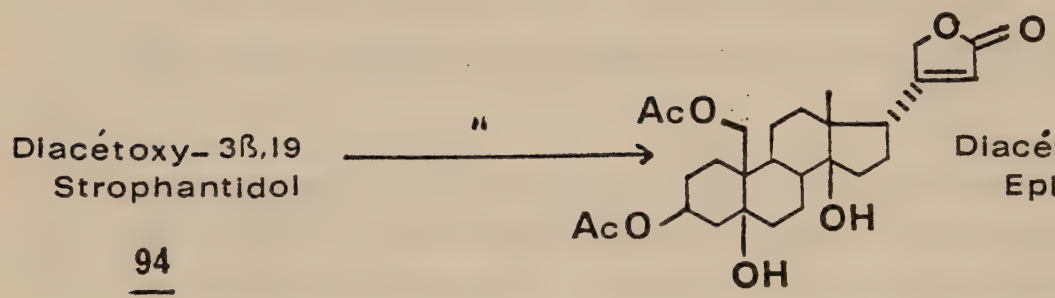
. 1 - préparation des cardénolides épimères en 17

La méthode d'épimérisation 17αH → 17βH choisie est celle de MEYER [46] (NaOTS, $NaCH_3COO$, DMF/120°). Les composés suivants ont été préparés, leurs constantes physico-chimiques étant en parfaites concordances avec celles décrites dans la littérature [46,47].

---

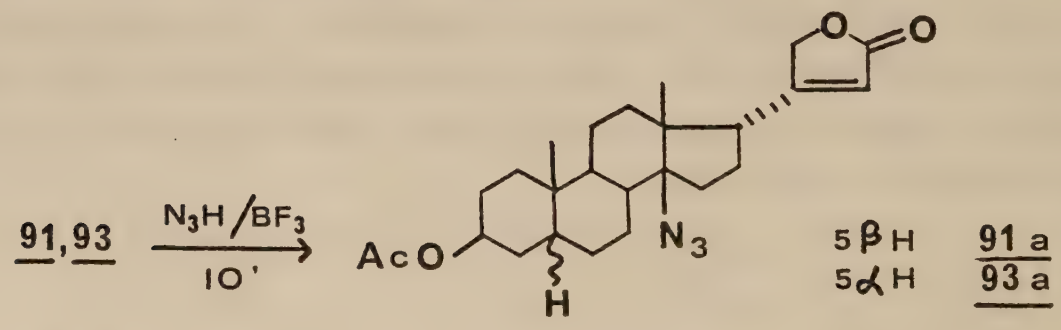
* Nous tenons à remercier ici M. le Docteur MONNERET, qui nous a fourni très aimablement ce composé.





. 2 - synthèse des azido-14β cardénolides

Le traitement des cardénolides par le réactif N_3H/BF_3 (0,25N) conduit en 10' avec des rendements quantitatifs aux azido-14β cardénolides 91a et 93a.



La position en 14 du groupement azide et la stéréochimie cis de la jonction C/D sont données par l'étude du déplacement du Me 18 en R.M.N. protonique (cf tableau 3) et surtout par étude des spectres de R.M.N. du ^{13}C (cf partie III).

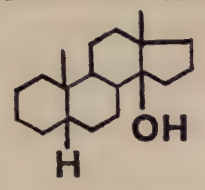
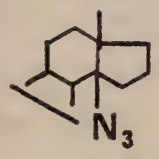
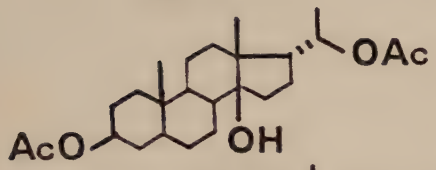
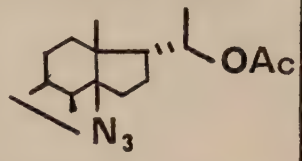
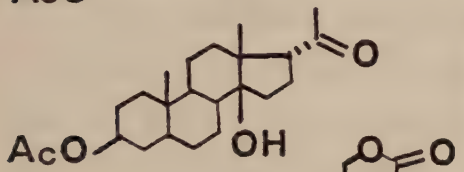
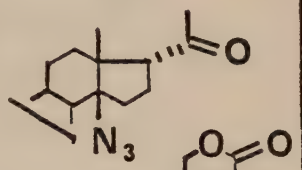
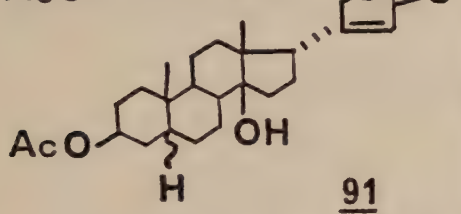
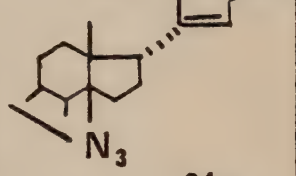
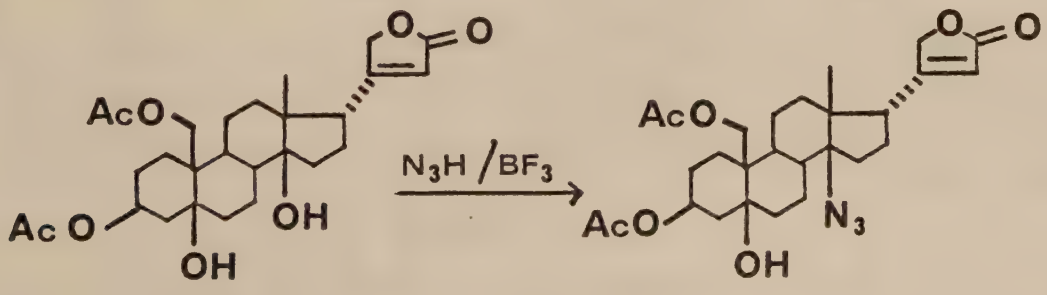
OH 14 ß	Me 18 ppm	$\Delta\delta$ OH→N_3	Me 18 ppm	N_3 14 ß
	0,98	+ 0,03	1,01	
	1,03	+ 0,04	1,07	
	1,22	+ 0,04	1,26	
	1,07	+ 0,03	1,10	
91 / 93				91a / 93a

TABLEAU 3

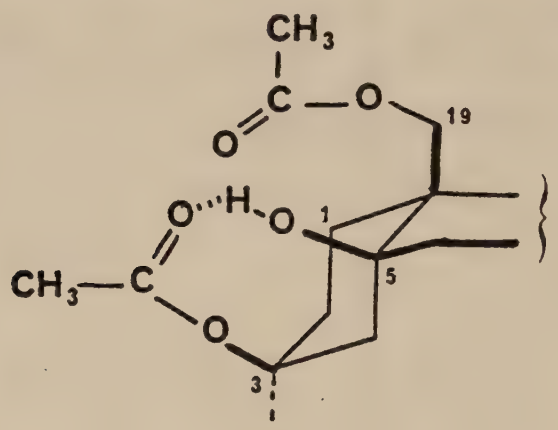
Déplacement chimique du Me 18 lors du passage 14βOH → 14βN_3

La réactivité de l'acétoxy-3β épi-strophantidol 95 est un éclatant exemple de la régio et stéréospécificité remarquables de la réaction. En effet, son traitement par N_3 H/BF_3 conduit à l'azido alcool 96 diacétoxy-3β, 19, azido-14β épi-strophantidol.



95 96

La non réactivité de l'hydroxyle en 5β, fait remarquable, peut être expliquée par une stabilisation de l'hydroxyle en 5, par formation de liaisons hydrogènes intramoléculaires entre le groupement acétoxyle en 3β ou en 19 et l'hydroxyle en 5β, la géométrie de la molécule permettant une interaction maximale*. Le spectre I.R., en solution diluée dans CCl_4, montre effectivement, l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire.



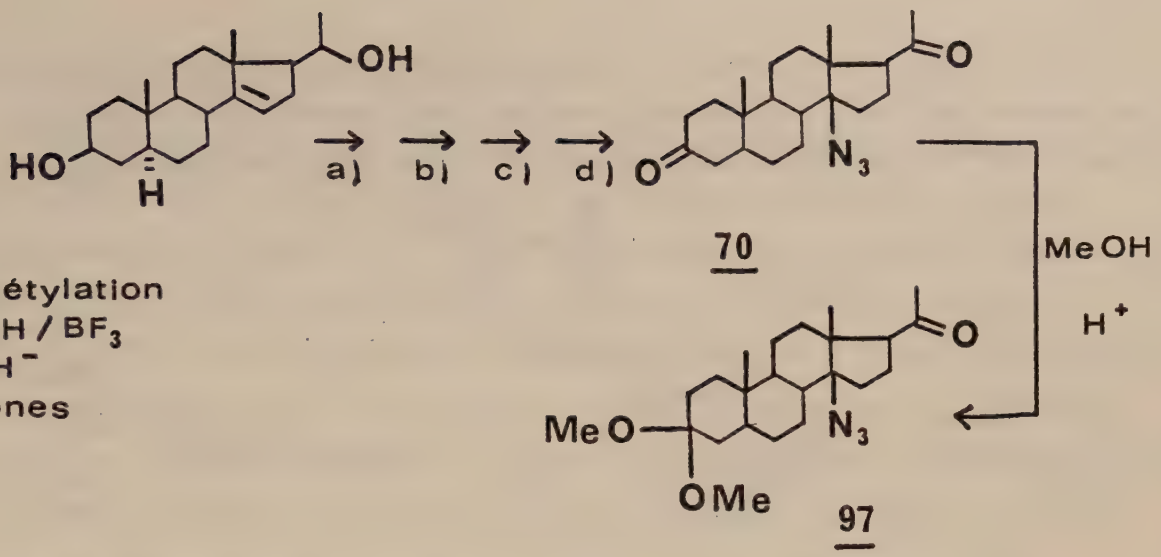
Afin d'obtenir les azido-14β cardénolides possédant une stéréochimie 17αH, d'accès très difficile par action directe du réactif N_3H/BF_3 sur les cardénolides 17αH, nous avons été conduits à envisager la synthèse de tels composés par une voie indirecte, voie qui a, de plus, le mérite de démontrer les potentialités synthétiques des azido-14β prégnanes substituées en 3 et en 20.

Cette voie de synthèse indirecte consiste en l'élaboration du cycle lactonique αβ insaturé sur une molécule préalablement fonctionnalisée en 14β par un reste N_3.

Le dihydroxy-3β,(20S) prégnène-14 (17αH) conduit, en quatre étapes, à la dicétone 70 dont le blocage sélectif du carbonyle est réalisé par acétalisation d'après GOUTAREL et coll. [69].

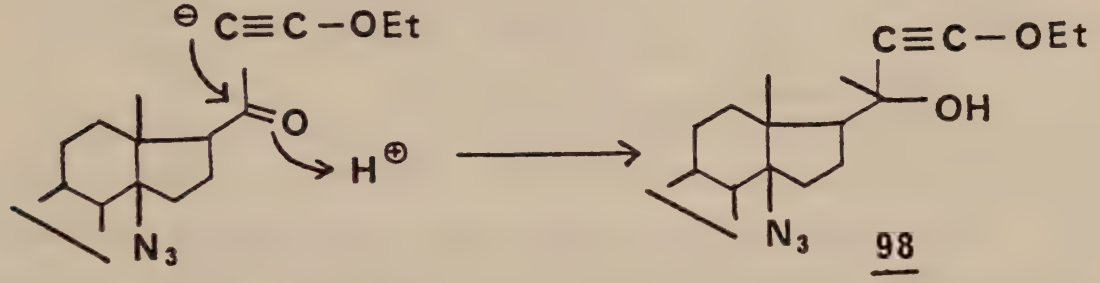
---

* Une telle liaison hydrogène avait déjà été proposée dans la littérature pour un composé analogue [23].(43)

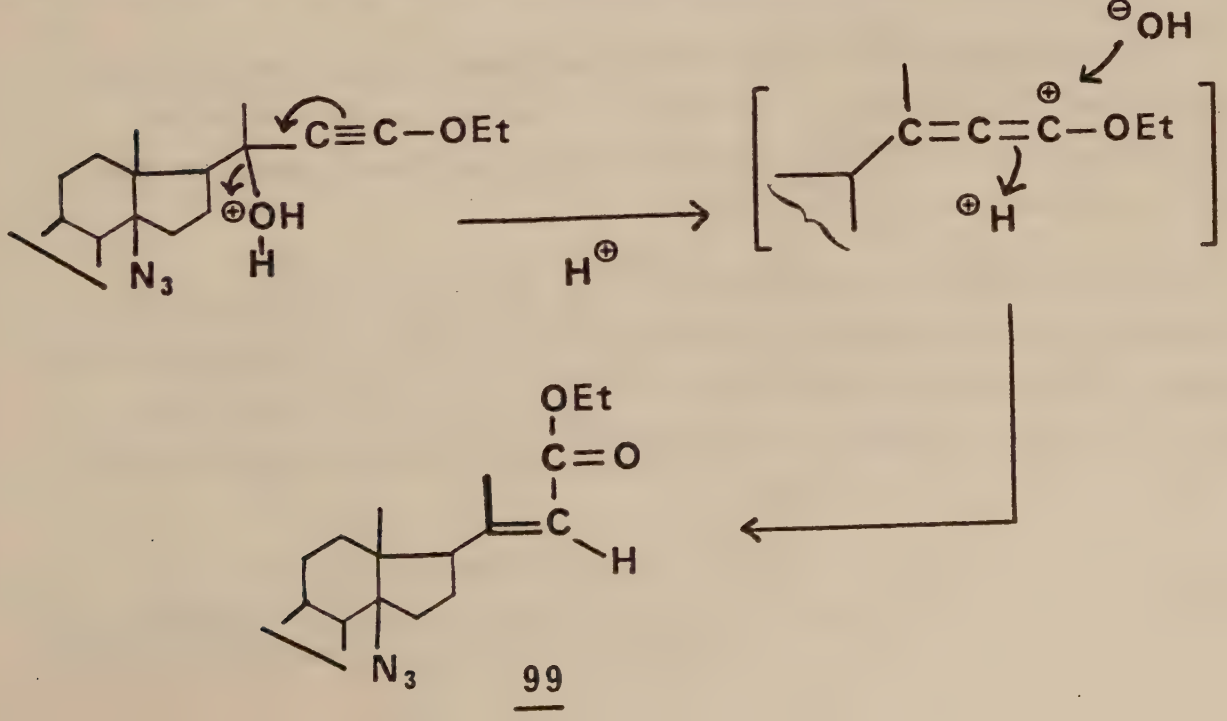


a) Acétylation
b) N_3H / BF_3
c) OH^-
d) Jones

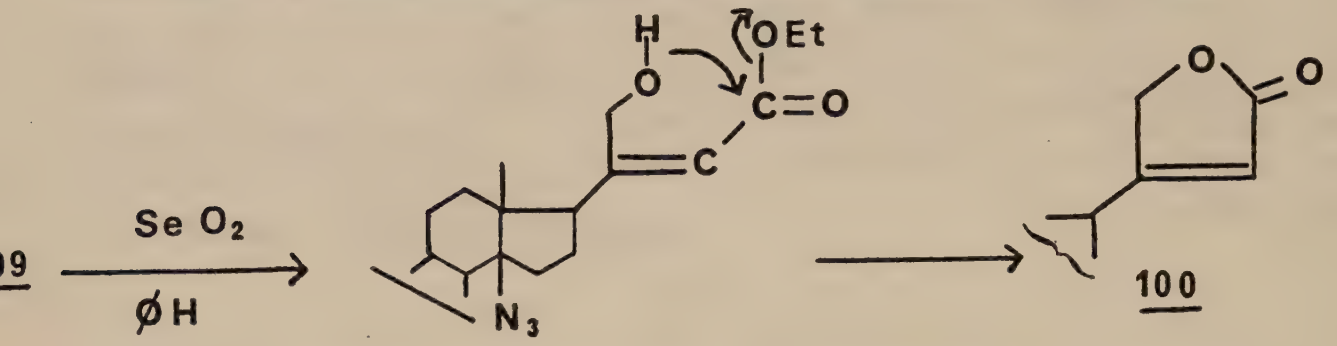
L'élaboration du cycle lactonique αβ insaturé est réalisée suivant la technique de DANIELLI et coll. [44], par attaque nucléophile du carbonyle en 20 par le carbanion de l'éthoxyacétylène.



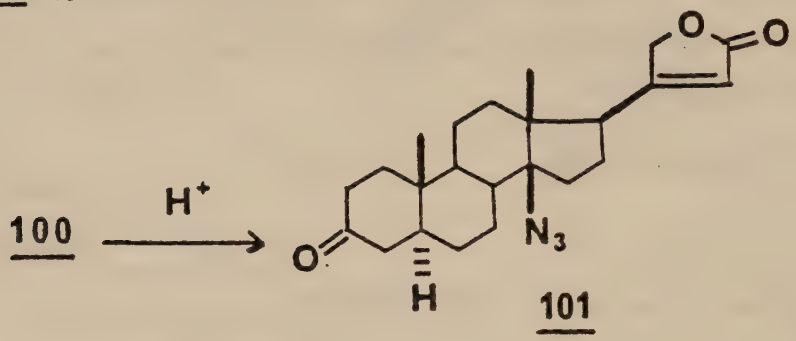
L'intermédiaire acétylénique 98 conduit, en milieu légèrement acide, au composé 99, par élimination de l'hydroxyle suivie d'un réarrangement allénique.



L'hydroxylation en 21, réalisée par β-hydroxylation, au moyen de SeO_2, à chaud, en milieu benzénique, conduit "in situ" à la cyclisation en lactone αβ insaturée 100.



Le composé 100, par hydrolyse, conduit à l'azido-14β uzarigénone 101 (30%).



. 3 - synthèse des amino-14β cardénolides

La réduction de la fonction azide tertiaire en carbinamine tertiaire a posé de nombreux problèmes du fait de la position encombrée de l'azide et de la sensibilité particulière du cycle αβ insaturé lactonique.

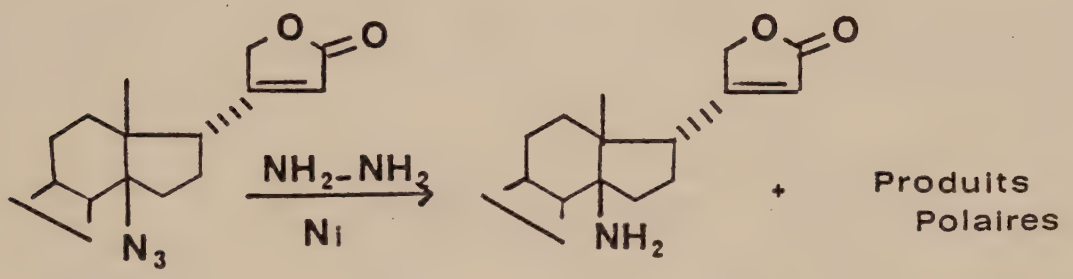
L'utilisation des hydrures complexes n'apporte pas de réponses satisfaisantes : en effet, les hydrures du type $LiAlH_4$ réduisent les deux groupements alors que ceux du type $NaBH_4$ les laissent intacts [63].

L'hydrogénation catalytique ($H_2/PdCaCO_3$), proposée par de nombreux auteurs pour la réduction d'azides secondaires en présence de lactone αβ insaturée [49], ne conduit pas aux amines attendues, dans le cas d'azides tertiaires encombrés..

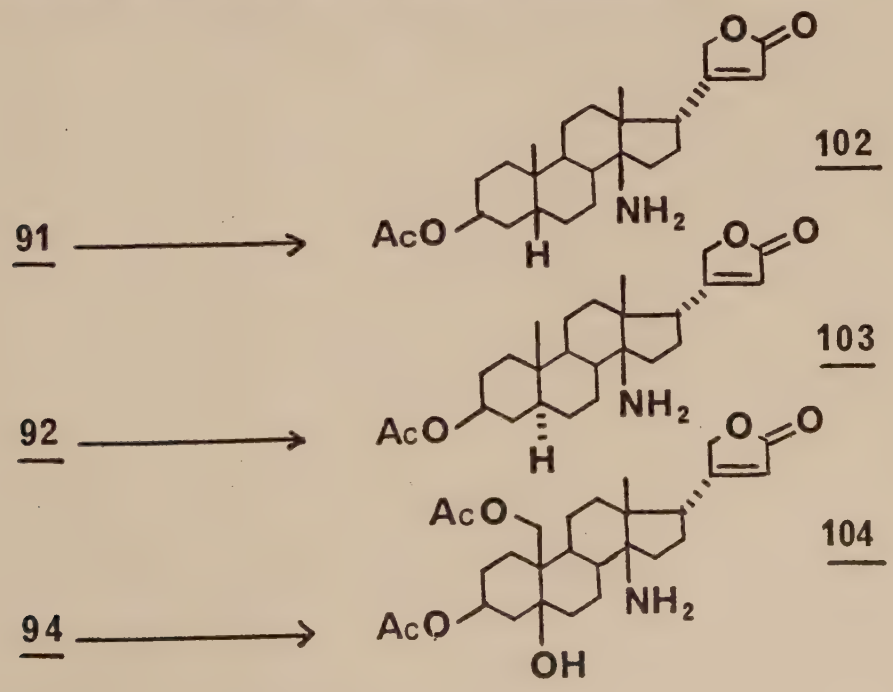
Le problème a été résolu par :

. Hydrogénation* en présence de catalyseur activé de LINDLAR [52] ($Pd/CaCO_3/Pb(OAc)_4$) (couramment utilisé pour l'hydrogénation spécifique de triples liaisons acétyléniques et étendu à l'hydrogénation des azides par COREY et coll. [51]), la fonction lactonique était inerte dans ces conditions.

. Réduction, par l'hydrate d'hydrazine/Ni Raney [ ], qui conduit à un mélange des amino-14β cardénolides et des produits d'ouverture du cycle lactonique plus polaires.



L'application de ces deux méthodes aux azido-14β cardénolides précédents a donc conduit aux amino-14β cardénolides, homologues aminés en 14 des génines des hétérosides, cardiotoniques naturels, jusqu'à présent inconnus.



---

* Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Dr SAMATE que nous remercions bien vivement.

PARTIE III

METHODES PHYSIQUES APPLIQUEES A LA DETERMINATION DE LA CONFIGURATION ABSOLUE D'AZIDES TERTIAIRES

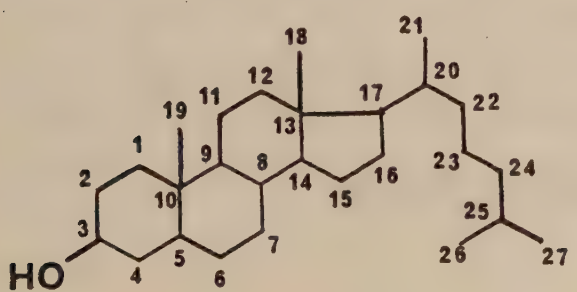
RMN ^{13}C

La spectrométrie de R.M.N. du ^{13}C est une méthode de choix pour la détermination de la configuration absolue de centres quaternaires.

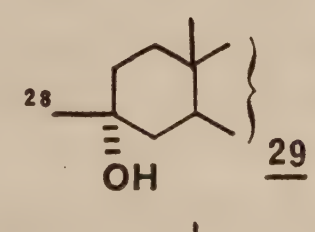
En série stéroïdique, le squelette polycarboné étant composé de cycle en C_6 (cycle A, B, C) ou en C_5 (cycle D), le problème de cette détermination se réduit donc en général à l'étude des effets induits dans une molécule cyclanique simple du type du cyclohexane [79].

A - ETUDE DE LA STEREOCHIMIE DES METHYL-3ε AZIDO-3ε CHOLESTANE 31 et 32

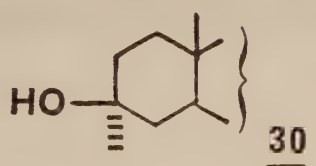
Cette étude a été abordée par comparaison des spectres de ^{13}C des alcools épimères en 3 29 et 30 de configurations connues (les attributions étant sans ambiguïté) avec le spectre de l'azide 31, produit thermodynamique de la réaction N_3 H/BF_3 appliquée aux oléfines 27 et 28 et aux alcools 29 et 30 (cf p. 17).



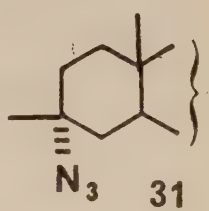
107



29



30



31

Carbones	107 (77)	29	30	azido-3α 31
1	37,1	34,8	36,5	34,2
2	31,5	34,0	36,0	32,3
3	70,2	69,8	71,5	62,1
4	38,4	41,1	44,3	39,3
5	45,0	41,9	43,3	41,3
6	28,8	28,5	28,7	28,2
7	32,1	32,0	32,1	31,8
8	35,6	35,5	35,5	35,5
9	54,6	54,2	54,5	54,0
10	35,4	35,5	35,5	35,5
11	21,2	21,0	21,2	21,0
12	40,2	40,0	40,3	40,0
13	42,6	42,6	42,6	42,6
14	56,5	56,2	56,3	56,2
15	24,1	24,1	24,2	24,2
16	28,1	28,2	28,3	28,2
17	56,5	56,5	56,5	56,4
18	11,9	12,0	11,9	12,0
19	11,8	11,2	11,93	11,6
20	35,7	35,8	35,8	35,8
21	18,4	18,6	18,6	18,6
22	36,2	36,1	36,2	36,1
23	23,9	23,9	23,9	23,9
24	39,5	39,5	39,5	39,5
25	27,8	28,0	28,0	28,0
26	22,2	22,5	22,6	22,6
27	22,4	22,8	22,6	22,8
28	-	31,6	26,6	27,4

^{13}C déplacements chimiques exprimés en ppm

La structure de l'azide 31 est déterminée en considérant que, quelle que soit l'influence du groupement N_3 sur les carbones C_1, C_2, C_4 et C_5 par rapport à celui de OH (dont l'électronégativité est différente), nous devons observer le même effet (même sens et même intensité) pour l'effet β (couple C_2-C_4) et pour l'effet γ (couple C_1-C_5).

Carbone	3αOH 29	N_3 31	$\Delta\delta(OH \rightarrow N_3)$
1	34,8	34,2	-0,6γ
2	34,0	32,3	-1,7β
3	69,8	62,1	-7,7α
4	41,1	39,3	-1,8β
5	41,9	41,3	-0,6γ
28	31,6	27,4	-4,2

TABLEAU 2 (δ en ppm)

Ces résultats montrent donc une variation de même sens et de même intensité pour les effets β et γ lorsque l'on passe d'un OH axial à un azide axial.

Mais, un argument essentiel réside dans le fait qu'une stéréochimie $3\beta N_3$ correspondant à un méthyl 28 axial ne rend pas compte du déplacement chimique de ce méthyl 28.

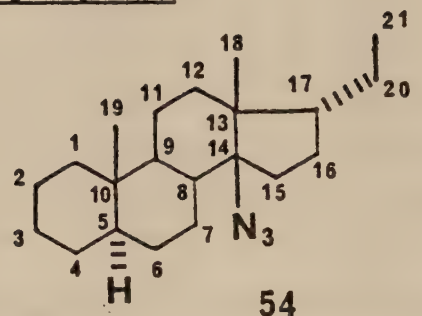
En effet, la substitution d'un hydroxyle par un groupement azide entraîne, de façon constante, un déplacement vers les champs forts des carbones α, β et γ (cf tableau 2). Or, dans le cas d'une stéréochimie $3\beta N_3$, le méthyl 28 axial devrait donc être situé à champ plus fort que 26,6 ppm, déplacement chimique de ce méthyle dans le cas de l'hydroxy-3β méthyl-3α cholestane 30. Ceci est contraire à l'expérience, le méthyl 28 résonnant à 27,4ppm pour l'azide 31.

En conséquence, une configuration équatoriale ($3\beta N_3$) est incompatible avec le déplacement chimique de Me 28 pour l'azide 30 et la configuration inverse $3\alpha N_3$ = azide axial est proposée pour cet azide 30.

La configuration 3α de l'azide 31 thermodynamique étant démontrée, son épimère 32 possède donc la configuration inverse, soit $3\beta N_3$.

B - DETERMINATION DES CONFIGURATIONS EN 14 ET 17 DE L'AZIDO-14β PREGNANE (17βH) 54 ET DE L'ACETOXY-3β AZIDO-14β ERGOSTENE 22-23 (17βH) 57

I - Azido-14β prégnane



54

Le produit de la réaction N_3 H/BF_3 appliquée au prégnène-14 (17αH), l'azide 54, présente les absorptions suivantes comparées à celles de l'azido-14β androstane [3].

L'examen du Tableau 3 montre l'existence de différences essentielles entre l'azido-14β androstane 51 et l'azide 54, en ce qui concerne les déplacements chimiques des carbones 12, 16 et 17.

La stéréochimie 14β est déduite du fait que les déplacements chimiques des carbones C_8, C_{13} sont pratiquement identiques dans le cas de l'azido-14β androstane et du composé 54.

Carbone	azido-14β androstane (3)	azido-14β prégnane (17βH) 54
1	38,9	38,7
2	22,2	22,0
3	26,8	26,7
4	28,9	28,8
5	46,8	46,6
6	28,9	28,8
7	28,9	30,0
8	39,4	39,6
9	49,9	49,8
10	36,7	36,6
11	20,3	18,3
12	36,0	28,2
13	46,6	47,8
14	79,4	80,7
15	28,7	26,6
16	18,9	27,0
17	39,4	50,6
18	19,6	19,6
19	12,1	12,1
20	-	22,3
21	-	13,2

TABLEAU 3 (δ en ppm)

La stéréochimie 17βH est prouvée par examen du déplacement chimique du C_{12}.

En effet, une stéréochimie 14β entraîne une interaction 1,3 diaxiale entre la liaison C_{14}-C_{15} et la liaison C_{12}-H axiale, d'où un déplacement vers les champs forts du C_{12} par rapport à l'androstane 14αH (tableau 4).

Composés suivant réf. (3)	Déplacement chimique du C_{12} en ppm
androstane-(14αH)	40,2
azido-14β androstane 51	36,0
amino-14β androstane	36,3
hydroxy-14β androstane	35,9

TABLEAU 4

Cet effet γ d'une jonction C/D cis correspond donc à -4,0ppm pour le C_{12}.

L'attribution des absorptions supérieures à 33ppm étant indiscutable, le C_{12} résonne donc à champs plus forts que 33ppm (ici 28,2ppm), donc il existe une interaction supplémentaire.

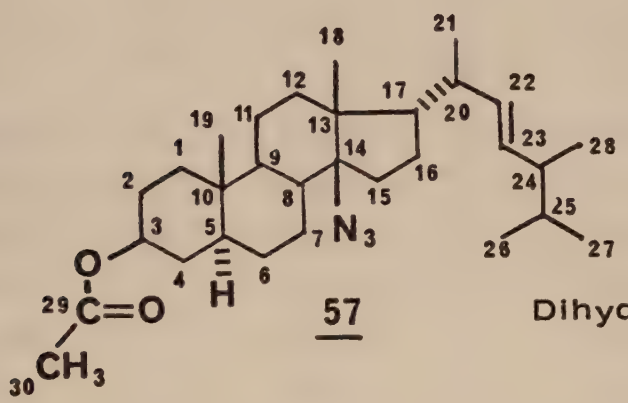
Si la stéréochimie est 17βH, on constate immédiatement l'existence d'une interaction supplémentaire 1,3 diaxiale entre C_{12}-H (axial) et la liaison C_{17}-C_{20} (effet péri) qui explique ainsi l'absorption à 28,2ppm du C_{12} (-7,8ppm) par rapport à celle observée dans le cas de l'azido-14β androstane (36,0ppm) (cf tableau 3).

De plus, une stéréochimie 17αH (chaîne β) ne joue aucun rôle sur l'absorption du C_{12} ; en effet, l'examen des modèles moléculaires montre qu'une chaîne en position 17β ne peut induire aucune interaction avec le C_{12}.

En conséquence, la configuration 17βH est attribuée à l'azide 54.

II - Acétoxy-3β azido-14β ergostène-22,23 17βH 57

Un raisonnement analogue au cas de l'azido-14β prégnène (17βH) 54 précédent (déplacement chimique C_8, C_{12}, C_{13}) permet d'attribuer aux azides 57 et 63 la stéréochimie $14\beta N_3$-(17βH).



57

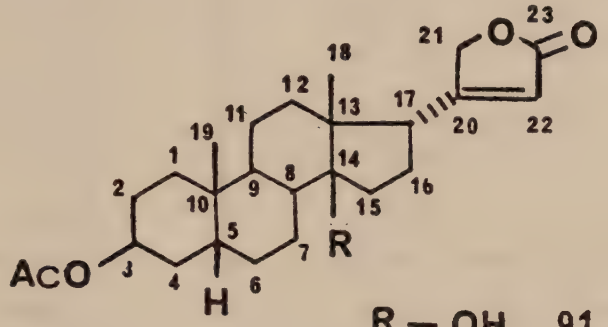
Dihydro-22,23 63

Carbones	acétate de dihydro-5 ergostérol(77)	57	63
1	36,7	36,8	36,8
2	27,5	26,4	27,3
3	73,2	73,5	73,5
4	33,9	33,8	33,8
5	40,2	44,3	44,3
6	29,6	29,9	30,5
7	117,1	28,1	28,1
8	139,0	39,1	39,0
9	49,1	49,3	49,3
10	34,1	35,8	35,8
11	21,5	20,6	19,9
12	39,4	28,1	28,3
13	43,1	48,3	48,3
14	55,0	81,1	81,0
15	22,9	27,4	27,4
16	28,1	26,4	26,5
17	55,8	54,0	53,2
18	12,1	19,6	19,9
19	13,0	12,1	12,1
20	40,4	40,2	39,3
21	19,6	19,8	18,7
22	131,4	131,9	34,3
23	135,2	136,1	24,6
24	42,7	42,0	32,2
25	33,0	33,3	33,7
26	19,9	19,8	19,9
27	21,1	20,6	15,5
28	17,5	17,4	17,9
29	169,7	170,6	170,6
30	21,3	21,3	21,3

TABLEAU 5 (δ ppm)

C - DETERMINATION DE LA STEREOCHIMIE DES AZIDO-14 CARDENOLIDES

Le spectre de R.M.N. du ^{13}C de l'azide 91a a été enregistré et comparé à celui de l'acétoxy-3β ménabégénine 91 décrit par LUKACS et coll. [80].



R = OH 91
R = N_3 91a

La stéréochimie 14βN_3 est attribuée à 91a par comparaison du déplacement du C_{12} (31,2ppm) en parfait accord avec celui du composé 91 (OH 14β : C_{12} = 31,3ppm).

De plus, les déplacements chimiques des C_8 et C_{14} dans le cas de l'azido-14β androstane 51 sont en parfait accord avec ceux attribués pour les C_8 et C_{14} du composé 91a (la substitution en 17α par la lactone ne pouvant influer sur les carbones 8 et 14).

Carbone	acido-14β androstane	91a
C_8	39,4	39,7
C_4	79,4	79,5

Ces données sont donc très en faveur d'une stéréochimie 14βN_3 pour l'azido-cardénolide épimère en 5 93a, ainsi que pour le composé 96 (cf p. 65).

Carbones	91 (79)	91a
1	30,8	30,4
2	25,3	25,1
3	71,3	70,1
4	30,8	30,4
5	37,4	36,7
6	26,8	26,2
7	20,6 (a)	21,0
8	41,5	39,7
9	36,2	35,2
10	35,5	35,2
11	21,2 (a)	21,5
12	31,3	31,2
13	49,5	49,9
14	86,1	79,5
15	31,3	31,0
16	24,8	24,5
17	48,9	48,9
18	18,5	19,5
19	24,0	23,6
20	173,6	170,6
21	74,8	73,6
22	116,6	117,3
23	175,8	173,5
$OCO\underline{\overline{C}}H_3$	21,3	21,3
$O\underline{\overline{C}}OCH_3$	171,4	169,8

TABLEAU 6 (δ en ppm)

(a) : valeurs pouvant être inversées.

Spectrométrie de masse

L'étude en S.M. des carbinamines secondaires en série acyclique a déjà été abordée, particulièrement en série stéroïdique, par VETTER et LONGEVIALLE [82,83,84].

Par contre, les carbinamines tertiaires stéroïdiques n'ont pas, jusqu'à présent, fait l'objet d'une étude systématique.

L'étude des amino-14 stéroïdes nous a donc permis d'observer un certain nombre de fragmentations intéressantes et de préciser l'influence des configurations relatives des carbones 14 et 17 sur ces fragmentations.

Il est connu que la fragmentation des molécules aminées se fait par une série d'étapes successives (rupture de liaison C-C, réarrangement d'hydrogène éventuellement, entraînant un déplacement du radical).

Si on figure le radical et la charge sur l'hétéroatome, une première étape est la rupture initiale en β de l'hétéroatome avec stabilisation de la charge sous forme d'un ion immonium. Par la suite, le déplacement du radical et les réarrangements d'hydrogène prennent un rôle prépondérant.

---

* Ce travail a été réalisé en collaboration étroite avec les Dr P. LONGEVIALLE et A. PANCRAZI que nous remercions ici très vivement.

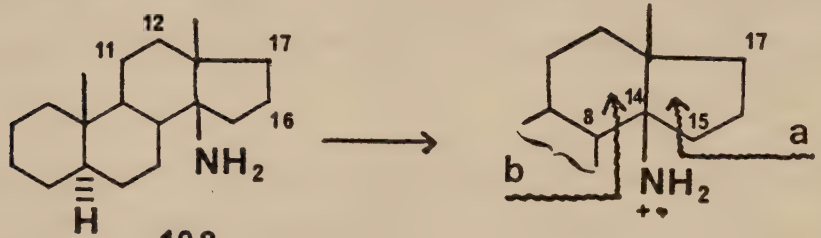
Nous utiliserons donc un symbolisme simplifié en ne représentant pas le détail de ces réarrangements dont la complexité est par ailleurs connue [85], mais en ne figurant que les sites radicalaires susceptibles d'induire une fragmentation par rupture C-C aisée.

A - AMINES NON SUBSTITUEES EN 17

1 - Dans le cas de l'amino-14 androstane 108

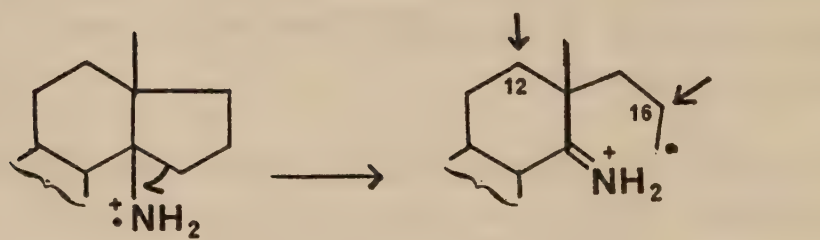
Une rupture initiale en β de l'hétéroatome peut se faire :

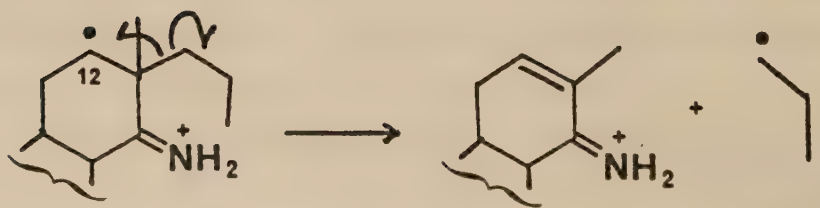
- sur le cycle C en $C_8 \dot{-} C_{14}$ = b
- sur le cycle D en $C_{14} \dot{-} C_{15}$ = a



108

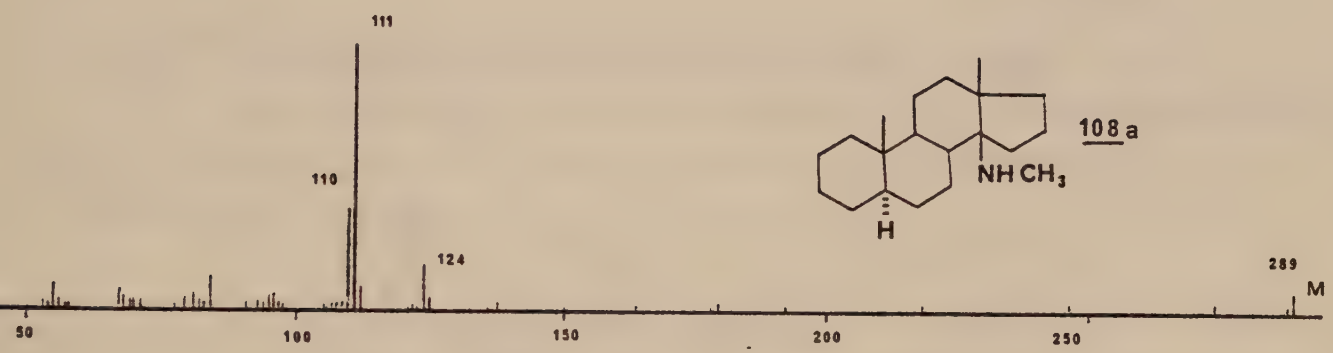
la localisation sur le carbone 12 induit la perte d'un radical propyle et conduit à l'ion de masse 232 (22%).



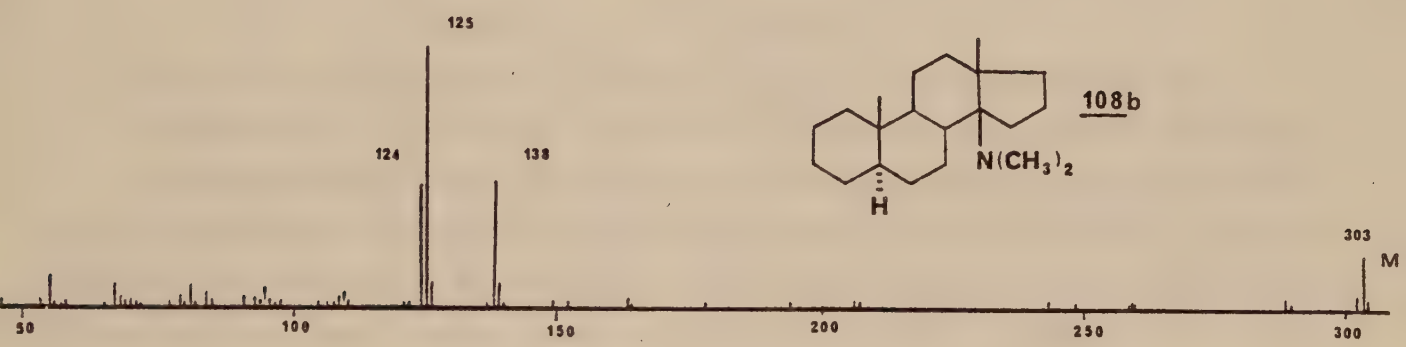


m/e 232

108



108a

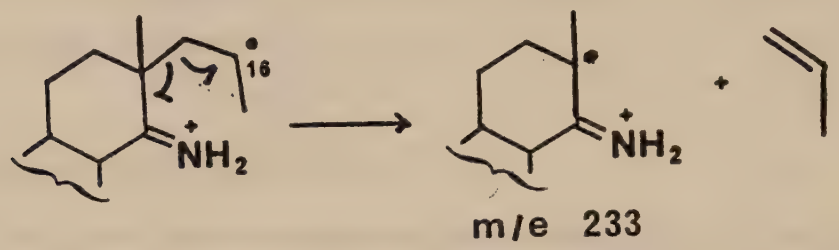


108b

---

* Dans la suite des schémas, la flèche représente les localisations privilégiées du radical, et le signe * que le pic métastable correspondant à la fragmentation considérée est observé.

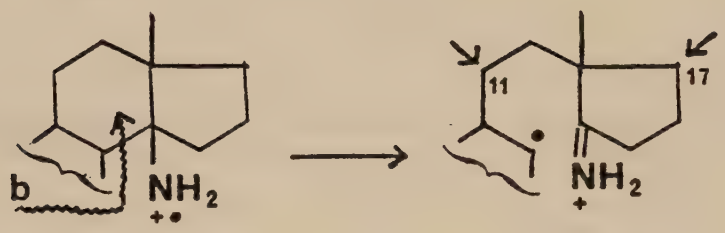
Par contre, la localisation du radical sur le carbone 16 permet l'obtention du cation radical allylique de masse 233 (14%) par perte d'une molécule de propène.



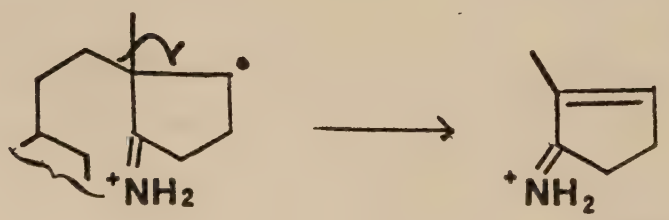
m/e 233

* Rupture b

Cette rupture initiale induit deux positions privilégiées du radical.

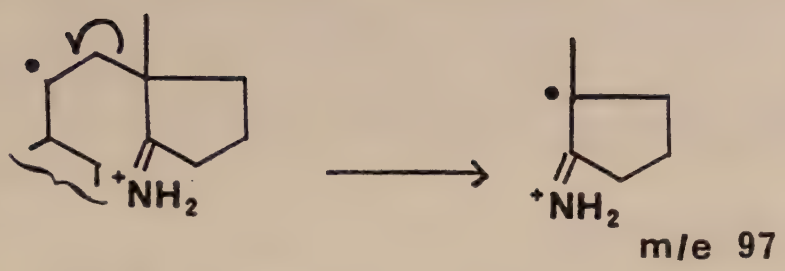


La localisation sur le carbone 17 conduit à l'ion de masse 96 (34%). Il convient de noter qu'une telle fragmentation est caractéristique des amino-14 stéroïdes, le pic à m/e 96 apparaissant de façon constante dans les spectres (m/e 110 pour l'amine secondaire 108a et m/e 124 pour l'amine tertiaire 108b).



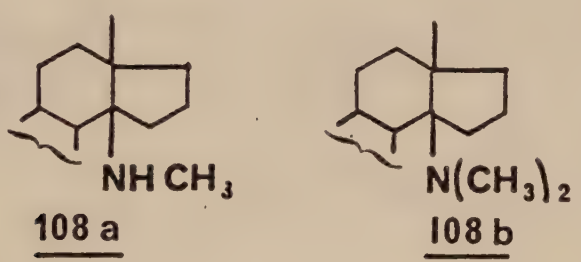
m/e 96

La localisation sur le carbone 11 conduit, pour sa part, à l'ion radical allylique de masse 97 (100%) pb.



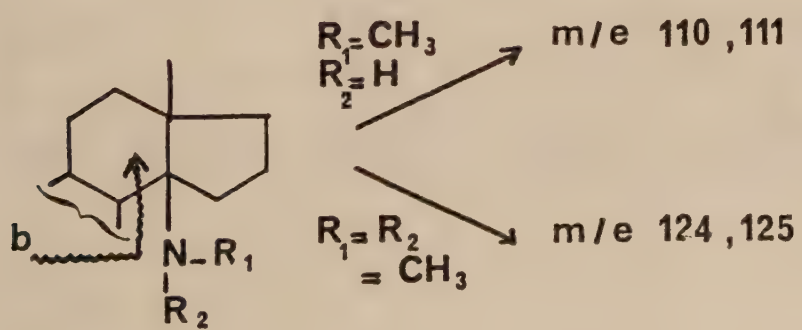
Il faut noter que l'ion de masse 96 peut également provenir de l'ion radical 97 par perte d'un atome d'hydrogène.

2 - Dans le cas des amines secondaires 108a et tertiaires 108b correspondantes, il est possible d'observer des différences notables comparativement à l'amine primaire 108.



108 a 108 b

La différence essentielle réside dans la prédominance quasi-exclusive de la fragmentation de type b, pic à m/e 110 (35%), 111 (100%) pour l'amine secondaire 108a et m/e 125 (46%) et m/e 124 (100%) pour l'amine tertiaire 108b.

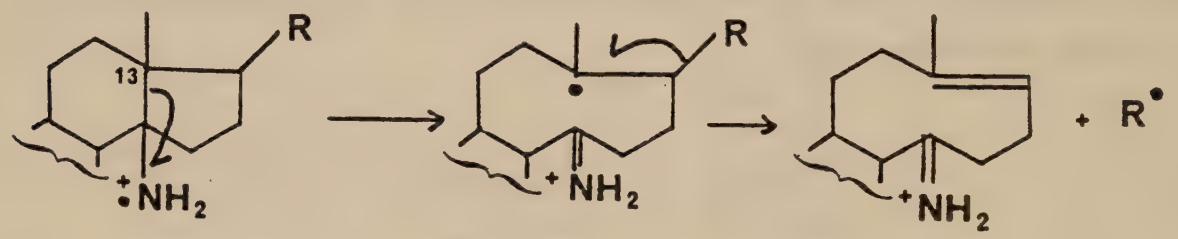


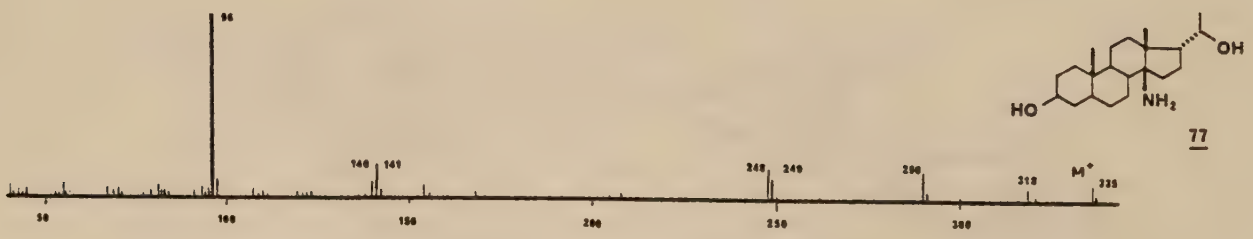
L'explication de ce phénomène apparaît pour le moment assez difficile. De même, aucune explication simple ne peut être avancée pour expliquer la présence du pic à m/e 166 dans le spectre de l'amine primaire 108.

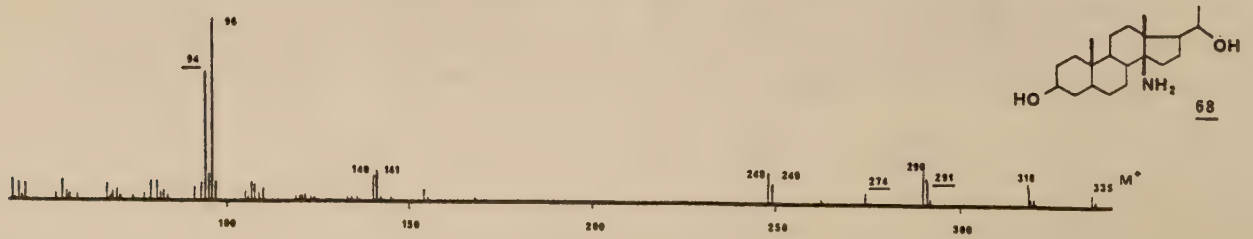
B - AMINES SUBSTITUEES EN 17

Une substitution en 17 entraîne l'apparition constante d'un ion correspondant à la perte de ce substituant sous forme d'un radical, et ceci à partir de l'ion moléculaire.

Ce fait peut être rationalisé en évoquant un troisième type de rupture initiale en β de l'hétéroatome : rupture C_{13}-C_{14} (rupture C).

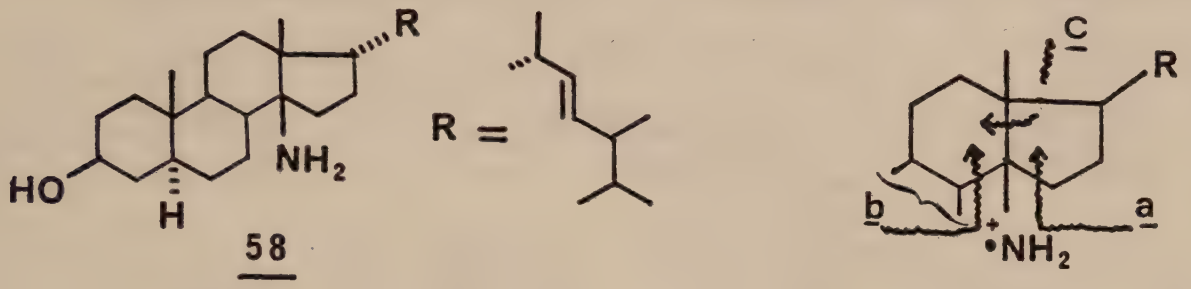






1 - Hydroxy-3β amino-14β ergostène 22-23 (17βH) 58

Le spectre de l'amine 58 comporte bien, en effet, les ions correspondant aux trois types de fragmentations précédemment évoquées.



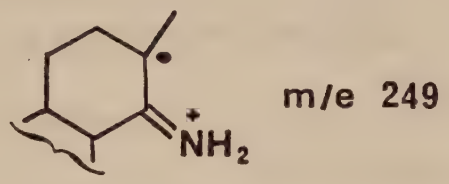
58

* Rupture c

conduisant à la perte de la chaîne m/e 290 (M-125)* (26%).

* Rupture a

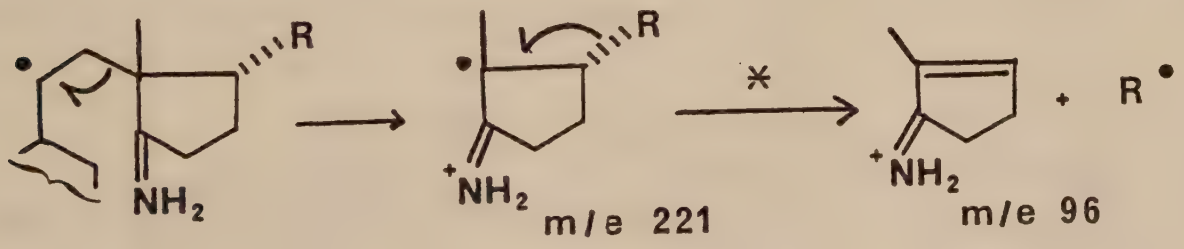
conduisant à l'ion radical allylique de masse 249* (26%).



m/e 249

* Rupture b

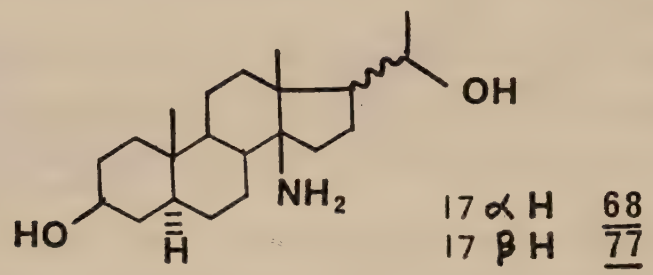
conduisant à l'ion radical de masse 221 (6%), qui, par perte de la chaîne en 17, conduit à l'ion de masse 96, pic de base du spectre.



m/e 221 m/e 96

2 - Dihydroxy-3β,(20S) amino-14β prégnane (17βH) 77 et (17αH) 68

L'étude comparée de la fragmentation de ces deux composés présente un grand intérêt, particulièrement par la mise en évidence du rôle important de la configuration en 17.



17 α H 68
17 β H 77

. l'épimère 17βH 77

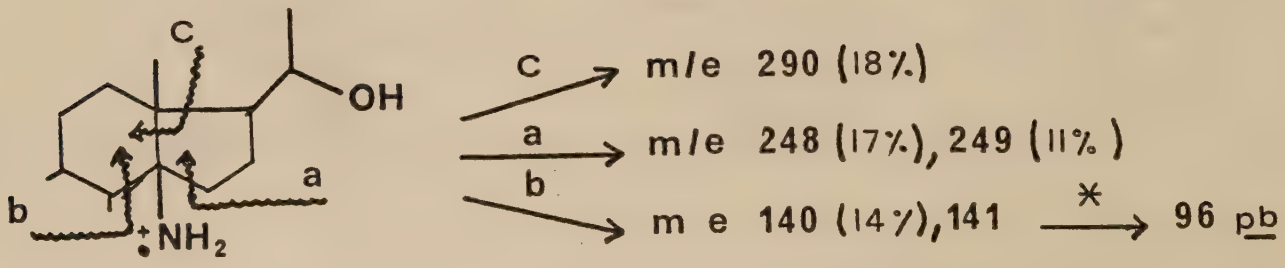
présente uniquement les pics correspondant aux trois ruptures initiales (en β de N) précédemment discutées :

. rupture c → m/e 290 (15%),
. rupture a → m/e 248 et 249 (17 et 11%),
. rupture b → m/e 140 et 141 (9 et 18%).

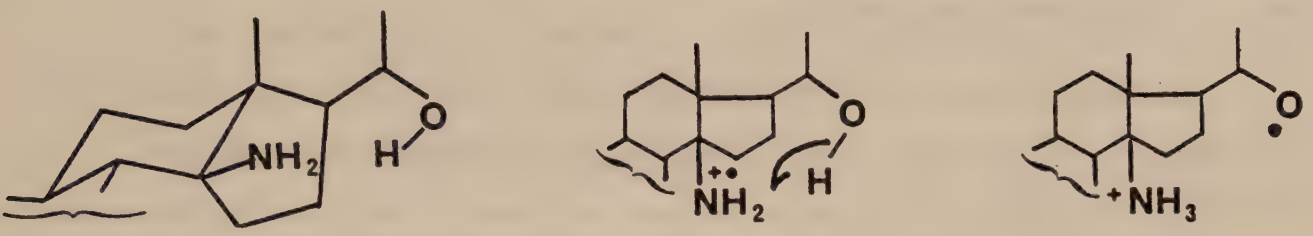
Le pic m/e 141 conduit, par perte de 45, à l'ion m/e 96 caractéristique (100%).

. l'épimère 17αH 68

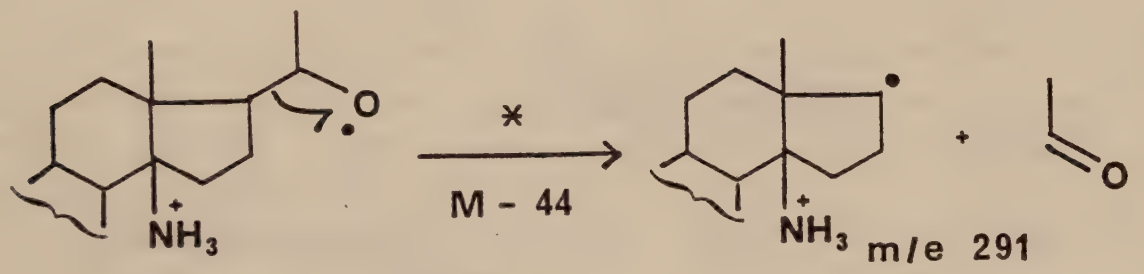
permet d'observer, de par la proximité spatiale de l'hydroxyle en 20 et de l'amine en 14β, outre les ruptures précédentes, les pics correspondant à un réarrangement initial d'hydrogène OH→NH_2, phénomène déjà décrit pour d'autres aminoalcools [56,81].



Ce transfert initial d'hydrogène OH NH_2 est objectivé par la présence des pics à m/e 291 (M-44) (14%) et à m/e 274 (M-44-17) (7%), pics qui n'existaient pas dans le spectre de l'épimère 17βH.

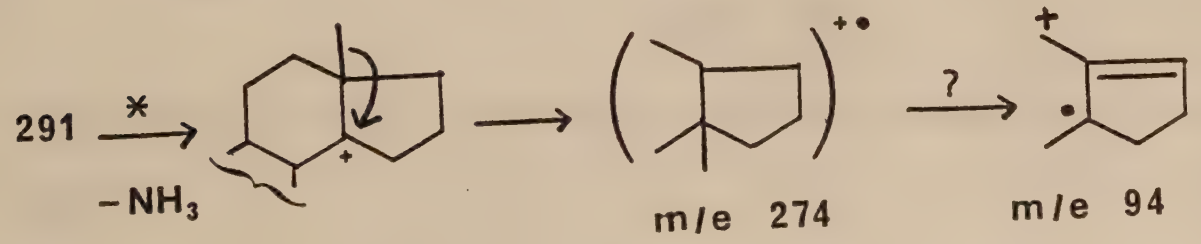


Le radical localisé sur l'oxygène en 20 induit la rupture de la liaison C_{17}-C_{20} amenant la perte des éléments d'une molécule d'acétaldéhyde.



De plus, un pic important à m/e 94 (75%) est observé, représentant une fragmentation secondaire de l'ion de masse 274 (7%) (métastable observé).

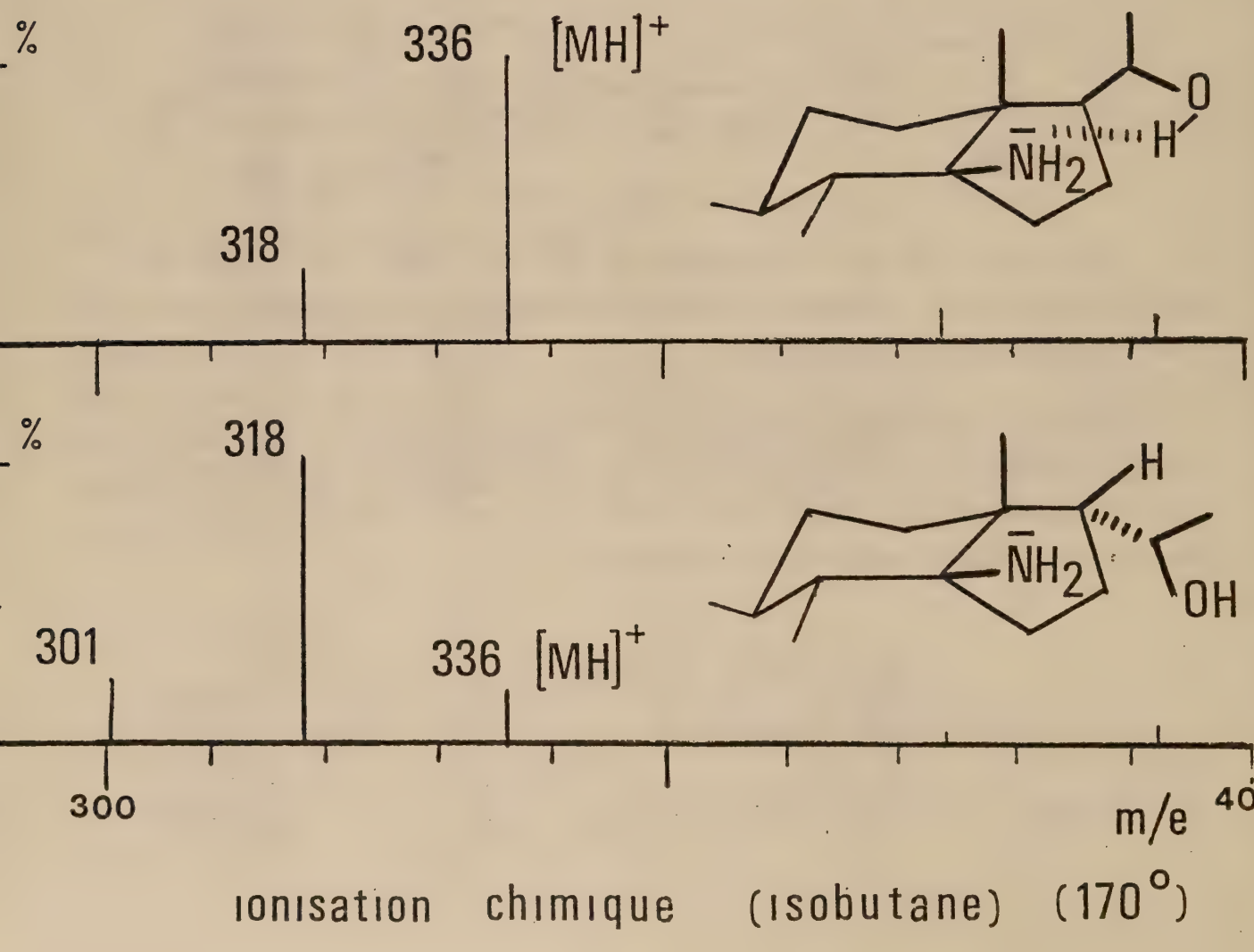
Nous proposons, pour la formation de ce pic, le mécanisme suivant qui fait appel à un réarrangement du méthyl 18 sur le carbocation formé par perte, à partir de l'ion de masse 291, d'une molécule d'ammoniac.



L'existence de ce transfert initial d'hydrogène en compétition avec les ruptures initiales en β de l'hétéroatome n'est rendue possible que par la proximité spatiale entre l'amine 14β et l'hydroxyle en 20, proximité qui est fonction de la configuration en 17.

Ceci est donc un bon exemple de l'influence de la configuration d'un centre carboné sur la fragmentation d'une molécule en S.M.

Par ailleurs, l'examen des spectres de masse en ionisation chimique (gaz réactif : isobutane), des amino-diols 77 et 68 permet également de montrer, de façon très nette, l'influence de cette configuration en 17 [62].



Le spectre de l'amine 68 (17αH) présente, outre le pic MH^+ à m/e 336, un pic (MH^+-18) à m/e 318 correspondant vraisemblablement à la perte d'une molécule d'eau à partir de l'OH 3β.

Par opposition, l'amine 77 (17βH) présente, en plus, le pic à m/e 301 (MH^+-18-17) correspondant à la perte de NH_3.

Cette différence essentielle peut être rationalisée en considérant que, dans le cas de l'amino-diol 68 (17αH), l'hydroxyle en 20 et l'amine en 14 sont engagés dans une liaison hydrogène intramoléculaire intense (liaison mise en évidence (cf p. 47), ce qui entraîne une stabilisation de la molécule et, en conséquence, seul l'hydroxyle en 3 peut conduire à la perte d'H_2O (pic à m/e 318 d'intensité faible).

Par contre, l'épimère 17βH 77 ne peut présenter cette stabilisation et une perte d'eau plus notable, et surtout une perte de NH_3, peuvent alors être mises en évidence.

Un tel phénomène de voisinage avait déjà été mis en évidence dans le cas d'amino-alcools stéroïdiques par LONGEVIALLE et coll. [86], mais uniquement dans le cas où les deux fonctions étaient en β l'une de l'autre.

En conclusion, cette étude en S.M. par 1C permet d'apporter un nouvel exemple de l'intérêt d'une telle méthode physique dans la détermination possible de la configuration relative d'amino-alcools.

CONCLUSION

En conclusion, l'étude systématique de l'introduction de fonctions azides en position tertiaire, à partir d'oléfines ou d'alcools, a été réalisée.

L'utilisation du réactif N_3H/BF_3 a permis de montrer la régio et stéréospécificité souvent remarquables de la réaction, particulièrement en série stéroïdique.

Ainsi, seuls les oléfines trisubstituées, les méthylènes exocycliques et les alcools tertiaires sont susceptibles de conduire aux azides tertiaires correspondants.

Ces azides présentent un intérêt double du point de vue synthétique :

- par réduction ils conduisent, avec d'excellents rendements, aux carbinamines tertiaires d'accès souvent difficile par les voies classiques.

- par décomposition acido-catalysée ils permettent d'accéder aux imines et amines cycliques α-substituées avec extension de cycle réalisant une synthèse facile de pipéridéines et de pipéridines α-substituées.

Les conditions suffisamment douces de la réaction permettent dont l'introduction d'une fonction azide sur des structures complexes et l'accession à des dérivés aminés de molécules polyfonctionnelles (produits naturels, par exemple) par une méthode présentant, très généralement, une bonne régio et stéréospécificité.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

. Les points d'ébullition sont déterminés en tube capillaire suivant la microtechnique de SIWOBOLOFF [35], sans correction de colonne émergente et exprimés en fonction de la pression ambiante (en mm de mercure).

. Les points de fusion sont déterminés en tube capillaire avec l'appareil de W. Buchi et ne sont pas corrigés.

. Les mesures du pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D$) sont effectués avec le polarimètre électronique Perkin Elmer, type 141 MC, pour la raie D du sodium, à la température moyenne de 20°C et en solution dans $CHCl_3$ (0,5% éthanol) et exprimés pour une concentration de 1%.

. Les spectres infra-rouge (I.R.) sont réalisés sur spectromètre Perkin-Elmer 257 en film ou en solution dans $CHCl_3$ (concentration 10%), sauf exceptions signalées.

. Les mesures d'indice de réfraction (nD) sont effectuées au moyen du réfractomètre OPL, par rapport à la raie D du sodium, la température de la mesure étant précisée.

. Les spectres de R.M.N. sont réalisés sur spectrographes VARIAN A60 et les spectres de R.M.N. du ^{13}C sur Bruker HXE 90 en solution dans $CDCl_3$, le TMS étant pris comme zéro de référence, les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm et les constantes de couplages (J) en Hz.

. Les mesures de dichroïsme circulaire (D.C.) sont effectuées à l'aide du dichrographe Roussel-Jouan en solution à 2g/l dans l'éthanol absolu ou l'hexane et les spectres ultra-violet (U.V.) sur le spectrophotomètre UNICAM SP 800.

. Les spectres de masse en impact électronique (S.M.) sont réalisés sur spectrographes ATLAS CH4 ou AEI MS9 et les spectres de masse en ionisation chimique (S.M.ic) sur AEI MS9, le gaz réactif étant l'isobutane.

. Les chromatographies en phase vapeur (C.P.V.) sont effectuées sur le chromatographe VARIAN type 1200, le gaz vecteur étant l'azote avec détection par ionisation de flamme.

La phase stationnaire était du SE 30 (colonne de 6 pouces) à 10% et à 30%, les températures du détecteur et de l'injecteur sont identiques (150°C). La température de la colonne est précisée pour chaque substance, les temps de rétention sont exprimés en secondes par rapport au pic du solvant.

. Les chromatographies sur couches minces ont été réalisées sur silice "KIESELGEL G Merck", neutre ou alcaline (NaOH, 0,5M) et révélées par le réactif de Draggendorf suivi d'une calcination après pulvérisation d'H_2SO_4 au 1/2.

. Les chromatographies sur plaques préparatives ont été réalisées sur silice "KIESELGEL G Merck" neutre ou alcaline, d'épaisseur moyenne : 1,5mm ou sur silice imprégnée de 20% de nitrate d'argent.

. Les chromatographies sur colonne sont effectuées sur de l'alumine Merck standard (activité II-III), sauf exceptions signalées.

. Les microanalyses sont effectuées par le service central de microanalyse de l'I.C.S.N. de Gif, mais ne figurent pas dans le texte, les produits décrits ayant donné des résultats à $\pm 0,3\%$ pour les éléments habituels.

Abréviations utilisées dans le texte :

C.P.V. : chromatographie en phase vapeur

C.C.M. : chromatographie sur couche mince

C.P.P. : chromatographie sur plaque préparative

C.P.P. ($AgNO_3$) : chromatographie sur plaque préparative à 20% $AgNO_3$

en R.M.N. : s = singulet
d = doublet
t = triplet
m = multiplet

S.M. : spectre de masse en impact électronique

S.M.IC : spectre de masse en ionisation chimique

D.C. : dichroïsme circulaire

nD : indice de réfraction

pF : point de fusion

pEb : point d'ébullition

tr : temps de rétention en secondes
tc : température de la colonne
} en C.P.V.

Techniques générales

Par les termes "traitement habituel" ou extraction de façon habituelle", il faut entendre une extraction du milieu réactionnel après dilution à l'eau par un solvant organique ($CHCl_3$ ou éther), suivie de lavages par de l'eau acidifiée par HCl (1N environ) ou alcalinisée (NaOH 1N) suivant le cas, puis par de l'eau distillée et, enfin, par une

eau saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 anhydre, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite.

Préparation des solutions d'acide azothydrique [33]

Le terme "solution de N_3H" sous-entend une solution d'environ 0,25 molaire de N_3H préparée comme suit :
Dans un tricol, placé sous bonne hotte*, on prépare une pâte composée de 6,5g de NaN_3 et 6,5g d'eau distillée, on ajoute 40ml de benzène (ou CH_2Cl_2, exception signalée) et sous bonne agitation, et en refroidissant à 0°C, on ajoute goutte à goutte 3ml d'H_2SO_4 concentré. Le mélange est filtré, puis séché trois fois sur Na_2SO_4 anhydre.

Les solutions "concentrées de N_3H" sont des solutions environ molaires de N_3H et sont préparées comme précédemment en utilisant les proportions suivantes :

NaN_3	: 26g
eau	: 26g
benzène ou CH_2Cl_2	: 40ml
H_2SO_4 concentré	: 12ml.

---

* Attention ! l'acide azothydrique est très toxique et doit être manipulé avec prudence.

PARTIE I

chapitre 1

2 - Méthyl-1 azido-1 cyclohexane

Du méthyl-1 cyclohexène 1 (Aldrich) redistillé (1,8ml= 0,015mol.) est dissous dans une solution benzénique de N_3H et additionné sous agitation de 4ml d'éthérate de BF_3. Après 30' de contact, l'alcalinisation par l'ammoniaque, suivie de plusieurs lavages à l'eau et d'un séchage sur Na_2SO_4 anhydre, livre une solution organique d'azide.

Le solvant est distillé au BM avec colonne de Vigreux, puis le résidu huileux est redistillé sous courant d'azote sec. On obtient ainsi 1,27g d'une huile incolore (60%), homogène en C.P.V.

(SE 30 10% ; tc = 60°C ; tr = 171s).

pEb à 760mmHg = 183-185°C.

nD à 20°C = 1,4695.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1}.

R.M.N. : s 1,30 (Me en 1).

S.M. : m/e 97 (M-43) pb.

Le méthyl-1 hydroxy-1 cyclohexane 3 livre, dans les mêmes conditions, 65% de l'azide 2.

5 - Méthyl-1 azido-1 cyclopentane

De façon identique à la préparation de 2 on obtient à partir du méthyl-1 cyclopentène 4 redistillé : 65% de méthyl-1 azido-1 cyclopentane 5, huile incolore, homogène en C.P.V.).

(SE 30 10% ; tc = 60°C ; tr = 107s).

pEb à 760mmHg = 149-150°C.

nD à 1,4620.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1}.

R.M.N. : s 1,40 (Me en 1).

S.M. : m/e : 97 (M-28) ($-N_2$), 82 (M-42) ($-N_3H$), 67 (M-43-15) pb.

8 - (n-propyl)-1 azido-1 cyclopentane

6,6g (0,05mol. de (n-propyl)-1 hydroxy-1 cyclopentane 6 (pEb à 15mmHg/75-76°C, préparé par action de l'iodure de n-propyl magnésium sur la cyclopentanone de façon habituelle), sont dissous dans 100ml de solution benzénique de N_3H et 10ml d'éthérate de BF_3. Après 15' de contact, le traitement habituel conduit à une huile incolore redistillée, homogène en C.P.V.

(SE 30 10% ; tc = 60°C ; tr = 198s).

pEb à 15mmHg = 71-73°.

nD à 22°C = 1,4670.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1}.

R.M.N. : t 0,950 (CH_3 en 8) (J=7Hz).

9 - (n-butyl)-1 azido-1 cyclohexane

On traite 5g de (n-butyl)-1 hydroxy-1 cyclohexane 7 (pEb : 18mmHg=104°C, préparé par action du bromure de n-butyl magnésium sur la cyclohexanone) par 100ml de solution benzénique de N_3H et 6ml d'éthérate de BF_3. Après alcalinisation,

l'extraction habituelle conduit à une huile qui est redistillée sous pression réduite. On obtient ainsi 4,1g (71%) d'une huile incolore homogène en C.P.V.

(SE 30 10% ; tc = 80°C ; tr = 216s.)

pEb à 14mmHg = 106-108°C.

nD à 17°C = 1,4751.

I.R. : (N_3) 2100cm^{-1}.

R.M.N. : t 0,95 (Me en 10).

S.M. : m/e : 138 (M-43) pb.

11 - Méthyl-1 azido-1 cyclobutane

12 - N(méthyl-1 cyclobutyl) acétamide

Du méthylène cyclobutane 11 (1,5ml/0,015mol.), redistillé, est dissous dans une solution chlorométhylénique de N_3H (0,25N) et 4ml d'éthérate de BF_3 refroidie à 0°C. Après 15' de contact l'alcalinisation par l'ammoniaque, suivie de plusieurs lavages à l'eau, livre une solution organique qui est distillée au BM à 60°C avec une colonne de Vigreux. Après distillation du solvant, le résidu est redistillé sous courant d'azote sec. L'huile incolore obtenue (45%) est homogène en C.P.V., et identifiée à 11.

(SE 30 10% ; tc = 80°C ; tr = 114s.).

pEb à 760mmHg = 120°C.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1}.

600mg de 11 sont hydrogénés dans 20ml d'éther sec en présence de 50mg de Pd/c à 10% pendant 4h. Après séparation du catalyseur, le solvant est chassé par distillation sur BM à 45°C ; le résidu brut est ensuite acétylé dans 5ml de MeOH par 5ml d'anhydride acétique pendant 12h. Après extraction de façon habituelle, l'amide 12 est isolée sous forme d'une huile homogène en C.P.V., qui cristallise lentement.

Par sublimation (100°C/0,02mmHg), on obtient 250mg de cristaux (pF=30°C) qui, par comparaison avec un échantillon synthétisé suivant la littérature [53], est identifié (pF, C.P.V., I.R.) au N(méthyl-1 cyclobutyl) acétamide 12.

16 - Allyl-1 azido-1 cyclopentane

4,8g (0,0375mol.) d'allyl-1 hydroxy-1 cyclopentane 15 (pEb à 65°C=14mmHg, nD à 20°C=1,4711, préparé par action du bromure d'allyl magnésium sur le cyclopentanone) sont dissous dans 100ml d'une solution chlorométhylénique de N_3H (0,25N) et 7,5ml d'éthérate de BF_3. Après 15' de contact, l'alcalinisation, suivie d'une extraction de façon habituelle, livre un résidu homogène en C.P.V. qui, par redistillation sous pression réduite, conduit à une huile incolore.

pEb à 15mmHg = 72°C.

nD à 20°C = 1,4782.

I.R. : $\nu\left(\begin{smallmatrix} H \\ H \end{smallmatrix}\!\!>\!C = C\!<\!\!\begin{smallmatrix} R \\ H \end{smallmatrix}\right)$ 3080, 3010cm^{-1} alcène monosubstituée.

$\nu(N_3)$ 2100cm^{-1} ; ν(C=C) 1650cm^{-1} alcène monosubstituée.

R.M.N. : d 2,20 (J=7Hz) ($C\underline{H}_2$-CH=CH_2), système AB A 5,00 ; B 5,20 ; m 5,90 (-C$\underline{H}$=CH_2).

chapitre 2

I - SYNTHESE DE CARBINAMINES TERTIAIRES

17 - Méthyl-1 amino-1 cyclohexane

Par hydrogénation directe de la solution benzénique d'azide 2 brute, en présence de 500mg de Pd/c, 10% en 1h, on obtient, après séparation du catalyseur, une phase organique brute qui est redistillée sous courant d'azote sec. Après élimination du solvant, on recueille 58% d'une huile incolore visqueuse, à odeur ammoniacale, identifiée par comparaison avec les données de la littérature [4] à 17.

pEb à 750mmHg = 142°C ; litt. [4] = 142°C.

nD à 19°C = 1,4536 ; litt. [4] = 1,4536.

I.R. : $\nu(NH_2)$ 3280cm^{-1}.

pF : chlorhydrate (EtOH-éther) = 265-266°C
litt. = 266.

18 - Méthyl-1 amino-1 cyclopentane

Par hydrogénation de 5 de façon identique à la préparation de 17 on obtient 65% d'amine 18.

pEb à 113-115°C . litt. [4] = 114°C.

nD à 20°C = 1,4450 ; litt. [66] = 1,4452.

I.R. : $\nu(NH_2)$ 3290 et 1610cm^{-1}.

19 - (n-propyl)-1 amino-1 cyclopentane

L'azide 8 (2,8g) en solution dans 50ml d'éther anhydre est réduit par un excès de $LiAlH_4$ pendant 4h. Après destruction de l'excès d'hydrure par une solution saturée de Na_2SO_4, puis filtration, la phase éthérée est distillée sous vide. On obtient 2,0g d'une huile incolore (87%), 19.

pEb à 15mmHg = 58-59°C ; litt. [4] = 18mmHg = 62°C.

nD à 22°C = 1,4538.

pF (picrate) = 212°C ; litt. = 209-210°C.

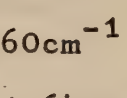
20 - Allyl-1 amino-1 cyclopentane

L'azide 16 (151g=0,01mol.) est réduit comme précédemment par $LiAlH_4$ dans l'éther (20ml) à température ambiante. Le résidu brut, redistillé sous pression réduite, conduit à 1,1g d'amine 20 homogène en C.P.V.

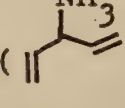
pEb à 14mmHg = 54°C.

nD à 21,5°C = 1,4689.

pF (picrate) : 218-219°C ; pF (chlorhydrate) : 262-264°C.

I.R. : $\nu(NH_2)$ 3360cm^{-1} ; ν() 3080cm^{-1} et $\nu(C=C)$ 1643cm^{-1} (alcène monosubstituée).

R.M.N. : s (2H) 1,30 (disparaît D_2O)-NH_2
d 2,20 (J=3Hz) -CH_2-CH=CH_2
système AB : A = 5,00 B = 5,20 (-CH=CH_2)
m = 5,90 (-CH=CH_2).

S.M. (chlorhydrate) : m/e : 126 (M^+), 86 () pb, 56.

II - DECOMPOSITION ACIDO CATALYSEE DES AZIDES TERTIAIRES

Mode opératoire général

L'azide (0,02mol.) est dissous dans 25ml de chloroforme refroidi à 0°C, on ajoute en agitant vigoureusement à 0°C 25ml d'acide sulfurique concentré goutte à goutte. Après la

fin de l'addition, on laisse revenir à la température ambiante, on décante la phase acide, on lave la phase organique à l'eau. La phase acide et les eaux de lavage sont réunies avec précaution, alcalinisées avec de la soude concentrée en refroidissant et extraites plusieurs fois à l'éther sec. Les phases éthérées réunies sont distillées au bain-marie à 45°C ; le résidu est redistillé sous pression réduite avec admission d'azote sec par le capillaire.

21 - Méthyl-7 tétrahydro-3,5 (2H) azépine

La transposition acide de 2 conduit, avec un rendement de 92%, à l'imine 21 homogène en C.P.V.

pEb à à 760mmHg = 162-163°C.

I.R. : ν(C=N) 1670cm^{-1}.

R.M.N. : s 2,00 (Me en 8) (CH_3(8) — C(7) = N) ; m 2,40 (2H) CH_2(6) ; m 3,60 CH_2(2) ; C = N 1

S.M. : m/e 111 (M^+), 96 (M-15) pb.

22 - (n-butyl)-7 tétrahydro-3,5 (2H) azépine

La transposition acide de 9 livre, avec un rendement de 93%, l'imine 22 homogène en C.P.V.

pEb à 14mmHg = 92-93°C.

nD à 18°C = 1,4760.

I.R. : ν(C=N) 1680cm^{-1}.

R.M.N. : t 0,92 (J=7Hz) CH_3 butyl ; m 2,30 (CH_2 6) ; m 3,60 (CH_2 en 2) ; C(7) = N CH_2

S.M. : m/e : 153 (M^+), 138 (M-15), 123, 110 (M-43) pb.

23 - α-propyl pipéridéine γ conicéine

La transposition de 8 (2,5g) conduit à 1,9g (93%) d'une huile incolore d'odeur vireuse (homogène en C.P.V.) identifiée par comparaison de ces données physico-chimiques à celle de la littérature [54], à la γ-conicéïne.

pEb à 24mmHg = 64-65°C ; litt. [54] = 64-65°C.

nD à 20°C = 1,4610 ; litt. [54] = nD 20,5° = 1,4607.

I.R. : ν(C=N) 1670cm^{-1}.

24 - (dl) conine

La γ-conicéïne 23 est réduite par un excès de $NaBH_4$ dans le méthanol. Après extraction, le résidu redistillé sous pression réduite, conduit à la (dl) conine (95%), homogène en C.P.V., identifiée par rapport à un échantillon authentique.

PARTIE II

chapitre 1

31 - Méthyl-3β azido-3α cholestane

32 - Méthyl-3α azido-3β cholestane

Les oléfines 27 et 28 et les alcools 29 et 30, préparés suivant la technique de BARTON et coll. [21] sont traités de façon identique par N_3H/BF_3 en 10' pour conduire au même mélange de 31 et 32.

A titre d'exemple, l'oléfine 28, méthyl-3 cholestène-2 (290mg=0,75mmol.) est dissoute dans 15ml de solution benzénique de N_3H et 0,40ml d'éthérate de BF_3. On laisse agiter 10' à température ambiante. Le traitement habituel conduit à 290mg d'une laque incolore présentant deux taches en C.C.M. (cyclohexane) ; par C.P.P. neutre (cyclohexane) on sépare :

. fraction moins polaire : 200mg d'azide 3α 31
. fraction plus polaire : 80mg d'azide 3β 32

31 - Méthyl-3β azido-3α cholestane

La fraction la moins polaire est recristallisée dans l'acétone et fournit 110mg de cristaux blancs homogènes en C.C.M. identifiés à 31.

pF : 118-119°C.

$[\alpha]_D$: +22°C.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,63 (Me 18) ; s 0,73 (Me 19)
s 1,27 (Me 3β).

S.M. : m/e : 428 (M^+) pb, 400 (M-28),
385 (M-45), 370 (M-43-15).

D.C. (hexane) : λ 291mμ $\Delta\varepsilon$+0,086.

32 - Méthyl-3α azido-3β cholestane

La fraction la plus polaire ne cristallise pas dans les solvants usuels.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,63 (Me 18) ; s 0,83 (Me 19)
s 1,27 (Me 3α).

S.M. : identique à celui de 31.

33 - Méthyl-3β amino-3α cholestane

34 - Méthyl-3α amino-3β cholestane

Les azides 31 et 32 (100mg) sont respectivement réduits par $LiAlH_4$ dans l'éther anhydre (50ml) pendant 1h. L'extraction fournit un résidu incolore qui cristallise spontanément.

33 - Méthyl-3β amino-3α cholestane

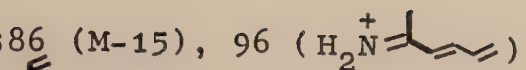
Le résidu brut de réduction de 31 est recristallisé dans l'éther/hexane pour conduire à 47mg d'amine 33, homogène en C.C.M. (CH_2Cl_2/MeOH 9/1).

pF : 139-140°C.

$[\alpha]_D$: +26°C.

I.R. : $\nu(NH_2)$ 3360cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,63 (Me 18) ; s 0,73 (Me 19)
s 1,10 (Me 3β).

S.M. : m/e : 401 (M^+), 386 (M-15), 96 (H_2N^+= )
70 pb (H_2N^+=).

S.M.IC : m/e : 402 [MH^+], 385 (MH^+-17).

34 - Méthyl-3α amino-3β cholestane

Recristallisation du produit brut de réduction de 32 dans l'éther.

pF : 127-130°C.

$[\alpha]_D$: + 25°C.

I.R. : $\nu(NH_2)$ 3360cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,63 (Me 18) ; s 0,75 (Me 19)
s 1,10 (Me 3α).

S.M.IC : m/e 402 [MH^+].

S.M. : identique à S.M. de 33.

Etude cinétique

Les composés 27, 28, 29 et 30 sont traités de façon identique par le réactif N_3H/BF_3.

Conditions : substrat 0,1mmol.
solution N_3H dans le benzène 3ml (7,5mmol.)
éthérate de BF_3 0,4ml (0,2mmol.).

Le substrat est disposé dans 3 ballons et additionné de solution benzénique de N_3H (0,25N). Sous agitation on ajoute l'éthérate de BF_3 en déclenchant le chronomètre. Après 10", 60" ou 10', suivant le cas, on alcalinise par l'ammoniaque et on extrait de façon habituelle. La proportion relative des produits de réaction est estimée par R.M.N. Les résultats sont exposés dans la partie théorique (p.20)

Essai de dilution

subtrat : 0,1mmol.
solution diluée de N_3H : 3ml (0,2mmol.)
éthérate de BF_3 : 0,4ml (0,2mmol.).

L'étude cinétique est réalisée comme précédemment et les résultats exposés dans la partie théorique (p.26)

31d - Monodeutéro méthyl-3β azido-3α cholestane

33d - Monodeutéro méthyl-3β amino-3α cholestane

50mg d'oléfine exocyclique 27 sont dissous dans 3ml d'une solution d'acide azothydrique deutérié (préparée suivant la technique générale en utilisant NaN_3, D_2O, D_2SO_4, C_6D_6) dans l'hexadeutérobenzène et 0,1ml d'éthérate de BF_3. Après 10' de contact, le traitement habituel conduit à une laque qui, après deux cristallisations dans l'acétone, conduit à 20mg de l'azide deutérié 31d. Par réduction ($LiAlH_4$) on obtient 15mg d'amine 33d.

L'étude en S.M. de cet amine montre un taux d'incorporation moyen en deutérium de 89%.

Sur trois manipulations différentes, le pourcentage d'incorporation de deutérium sur le méthyl 28 varie de 75% à 85%.

chapitre 2

A - REACTIVITE DES Δ5 STEROIDES FONCTIONNALISES EN 3 ET 20

39 - Dihydroxy-3β,(20R) prégnène-5

Préparé suivant la technique de BARTON et coll. [40].

38 - Dibenzyloxy-3β,(20R) prégnène-5

1g de 39 est mis en suspension dans 20ml de chlorure de benzyle redistillé et additionné de 10g de potasse en poudre. On agite vigoureusement, avec reflux à 180°C, pendant 2h. Après refroidissement, le mélange, dilué à l'eau, est extrait de façon habituelle à l'éther.

Le résidu huileux obtenu est distillé sous vide à 100° pour chasser l'alcool benzylique formé, puis chromatographié sur alumine (70g). Après élution au cyclohexane (2l) et au mélange benzène/cyclohexane (1l), l'élution au benzène livre 550mg d'une huile jaunâtre, homogène en C.C.M. identifiée à 39.

40 - Azido-3β hydroxy-20R prégnène-5

L'éther 39 brut (500mg) est dissous dans 10ml de solution benzénique de N_3H et additionné sous agitation de 0,5ml d'éthérate de BF_3. Après 30' de contact, l'extraction habituelle livre 550mg d'une huile jaunâtre présentant en C.C.M.

(CH_2Cl_2/MeOH 2%) deux taches principales :

. tache la plus polaire : produit de départ 39

. tache la moins polaire : 40.

Le mélange brut est chromatographié sur alumine (20g) et élué par le mélange cyclohexane/benzène 1/1.

. Fraction 3 à 5 : 40

Homogène en C.C.M. (300mg) et recristallisé dans l'acétone, identifié par comparaison des données physico-chimiques et spectrales à l'azido-3β hydroxy-20R prégnène-5 [55].

pF	: 143-144°C	; litt. [55] : 143-144°C.
$[\alpha]_D$	: -51°C	; litt. [55] : -50°C.

. fraction 6 à 10 : 39

Homogène en C.C.M. (180mg) et identifié au produit de départ 39.

44 - Diacétoxy-3β,(20R) prégnène-5

Préparé par acétylation pyridinée de 39, homogène en C.C.M. (CH_2Cl_2/MeOH 2%).

45 - Dihydroxy-3β,(20R) amino-5β prégnane

46 - Dihydroxy-3β,(20R) amino-5α prégnane

400mg de diacétate 44 sont dissous dans 10ml de solution concentrée (1M) de N_3H et additionnés sous agitation de 1ml d'éthérate de BF_3. Après extraction de façon habituelle, la laque obtenue présente une forte bande N_3 en I.R. Par filtration sur alumine (4g) et élution au benzène, on obtient 260mg d'une laque incolore (65%) qui est directement réduite par 200mg de $LiAlH_4$ dans 50ml d'éther anhydre, en 4h. Le résidu est chromatographié sur plaque alcaline (CH_2Cl_2/MeOH

10%, 3 migrations). On sépare ainsi deux fractions principales :

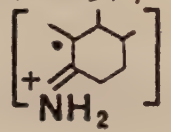
. Fraction supérieure 46 (50%)

La fraction supérieure, homogène en C.C.M., est recristallisée dans le mélange éther/méthanol.

pF : 209-210°C.

I.R. : $\nu(NH_2)$ 3360cm^{-1}

R.M.N. : s 0,78 (Me 18) ; s 1,00 (Me 19)
d 1,20 (J=6Hz) (Me 21)
m 3,90 (H3α).

S.M. : m/e : 335 (M^+), 318 (M-17), 300 (M-17-18),
290 (M-45),
263  pb
262 pb.

. Fraction inférieure 45 (50%)

Recristallisée dans le MeOH.

pF : 221°C.

I.R. : $\nu(NH_2)$ 3360cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,78 (Me 18) ; s 1,06 (Me 19)
d 1,20 (J=6Hz) (Me 21).

S.M. : identique à celui de 46.

Corrélation chimique des amino-alcools 45 et 46

47 - Amino-5β prégnane

48 - Amino-5α prégnane

L'amino-alcool, 45 ou 46 (130mg), est dissous dans 10ml d'acétone refroidie à 0° et additionnée sous agitation de 0,30ml de réactif de Jones. Après 5' de contact et une légère alcalinisation par de l'ammoniaque 1N, l'extraction habituelle conduit à 120mg d'une laque jaunâtre.

La laque brute précédente est mise en suspension dans 10ml d'éthylène glycol et 1ml d'hydrate d'hydrazine et additionnée de 300mg de potasse en pastilles. Après 40' de reflux, le mélange est distillé jusqu'à passage des vapeurs à 180° et laissé à reflux 4h. Le mélange refroidi, dilué à l'eau, est extrait trois fois à l'éther et conduit à 90mg d'un résidu purifié par C.P.P. alcaline (CH_2Cl_2/MeOH 10%, 3 migrations).

L'amine obtenue est purifiée par sublimation et ses données physico-chimiques comparées à celles décrites dans la littérature [22], permettent ainsi de corréler :

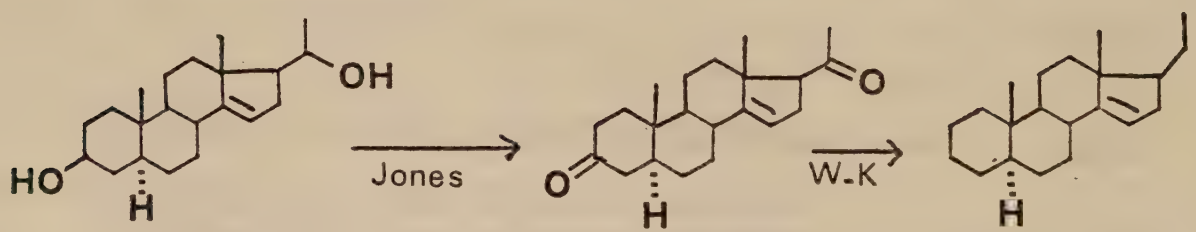
. l'amino-diol 45 à l'amino-5β prégnane 47
. l'amino-diol 46 à l'amino-5α prégnane 48.

B - INTRODUCTION DE FONCTION AZIDE EN POSITION 14

1 - Réactivité du prégnène-14 et de l'acétate de 5-dihydroergostérol

a) prégnène-14 (17αH)

52 - Prégnène-14



112 110a 52

. Dicéto-3,20 prégnène-14 110a

1,32g du diol 112 (cf p.119) est dissous dans 100ml d'acétone et additionné goutte à goutte, en refroidissant à 0°, de 3,2ml de réactif de Jones. Après 5' de contact, l'extraction habituelle (éther) livre 1,3g de cristaux blancs pratiquement purs en C.C.M.

Un échantillon recristallisé dans le MeOH présente des données physico-chimiques en accord avec la littérature [73].

pF : 188-189°C ; litt. 186-187°C.

$[\alpha]_D$: +69°C ; litt. +69°C.

R.M.N. : s 0,87 (Me 18) ; s 1,06 (Me 19)
s 2,17 (CH_3-C(=O)-) ; d 2,90 (J=7Hz) (H 16)
m 5,20 (H 15).

S.M. : m/e : 314 (M^+) pb, 271 (M-43).

D.C. : λmax 291mμ Δε+3,21 (EtOH).

. prégnène-14 52

600mg de dicétone 110a sont mis en suspension dans 50ml d'éthylène glycol et 10ml d'hydrate d'hydrazine. On agite 5', puis on ajoute 3g de KOH en pastilles ; on porte à reflux 40', puis on distille lentement jusqu'à passage des vapeurs à 180-190° et on laisse à reflux 12h.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est précipité dans de l'eau et extrait à l'éther. L'évaporation de la phase éthérée fournit 513mg d'un résidu huileux qui est purifié par filtration sur 40g de florisil (100-200Mesh) (éluant cyclohexane). Les fractions 2 et 3 (472mg) présentent deux taches d'intensité différente par C.C.M. sur plaque imprégnée de 20% $AgNO_3$ (cyclohexane). La tache la plus importante (moins polaire) correspond à l'oléfine 52 qui est séparée par C.P.P. $AgNO_3$ (benzène).

L'oléfine 52 (400mg) est recristallisée dans l'acétone

pF : 54-55°C.

$[\alpha]_D$: +29°C.

I.R. : ν(C=C) 1640cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,80 et 0,81 (Me 18 et Me 19)
m 5,20 (H 15).

S.M. : m/e : 286 (M^+), 257 (M-27) pb.

54 - Azido-14β prégnane (17βH)

L'oléfine 52 (215mg), dissoute dans 20ml de N_3H, est additionnée sous agitation de 0,5ml d'éthérate de BF_3. Après 15' de contact, l'alcalinisation suivie d'une extraction classique, conduit à un résidu qui est purifié par filtration sur Al_2O_3 (7g). L'élution au cyclohexane permet d'obtenir 200mg (90%) d'une huile qui ne cristallise dans aucun solvants usuels.

Echantillon sublimé : 0,02mmHg = 100°C.

$[\alpha]_D$: 0°C.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,80 (Me 19) ; s 1,00 (Me 18).

S.M. : m/e : 329 (M^+), 301 (M-28 ; $-N_2$), 286 (M-43 ; $-N_3H$) pb.

^{13}C : voir p. 74

54a - Amino-14β prégnane (17βH)

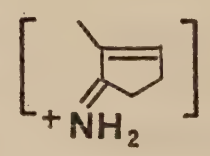
L'azide 54, en solution dans l'éther anhydre, est réduit par un excès de $LiAlH_4$. Le résidu brut est purifié par C.P.P. alcaline (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) et fournit une laque qui ne cristallise dans aucun solvants usuels.

Echantillon sublimé : 0,02mmHg = 120°C.

I.R. : $\nu(NH_2)$ 1630cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,78 (Me 19) ; s 0,90 (Me 18).

S.M. : m/e : 303 (M^+), 288 (M-15), 286 (M-17), 232, 233 (M-70)

96 pb 

b) Acétate de 5-dihydroergostérol

53 - Acétate de 5-dihydroergostérol

Préparé suivant FIESER et coll. [16] par hydrogénation (Ni Raney) du diène 5-7 : acétate d'ergostérol 62.

57 - Acétoxy-3β azido-14β (24βF méthyl) cholestène 22-23 (trans) (17βH)

200mg d'oléfine 53 sont dissous dans 20ml d'une solution benzénique de N_3H et additionnés de 0,5ml d'éthérate de BF_3. Après 10' de contact, le traitement habituel conduit à un produit brut, purifié par filtration sur Al_2O_3 (7g) (élution par 100ml de benzène). On obtient ainsi 237mg d'une laque homogène en C.C.M. purifiée par sublimation 120°/ 0,02mmHg).

$[\alpha]_D$: -5°C.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1}.; ν(OAc) 1730cm^{-1}.

R.M.N. : s 1,07 (Me 18) ; s 0,87 (Me 19)
s 2,03 (acétoxy-3β)
s élargi 4,70 (H3α)
m (2H) 5,30 (H_{22}, H_{23}).

S.M. : m/e : 483 (M^+), 455 (M-28),
440 (M-43) pb.

^{13}C : cf p.78

58 - Hydroxy-3β amino-14β (24βF méthyl) cholestène 22,23 (trans) (17βH)

L'azide 57 (260mg), en solution dans 50ml d'éther anhydre est réduit par un excès de $LiAlH_4$ en 2h. Le résidu brut est purifié par C.P.P. alcaline (CH_2Cl_2/MeOH 92/8). Par sublimation (150°/0,01mmHg) on obtient 200mg d'amine homogène en C.C.M.

$[\alpha]_D$: -4,5°C.

I.R. : ν(OH) 3350cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,80 (Me 19) ; s élargi 3,60 (H 3α)
m (2H) 5,20 (H_{22}, H_{23}).

S.M. : m/e : 415 (M^+), 398 (M-17),
290 (M-125),
273 (M-17-125),
96 pb

59, 60 - Isomérisation par BF_3 de 53
"acétate de β-dihydroergostérol"

160mg d'acétate de 5-dihydroergostérol 53, dissous dans 12ml de benzène, sont additionnés de 0,6ml d'éthérate de BF_3. Après 15' de contact, l'alcalinisation, suivie de l'extraction de façon habituelle, conduit à une laque qui est recristallisée dans l'acétone.

Les données physico-chimiques du produit recristallisé sont identiques à celles décrites pour le "β-dihydroergostérol" par FIESER et coll. [16], mélange non résolu de :

. 60 : acétate de Δ14 (15) ergostérol (17αH)
. 59 : acétate de Δ8 (14) ergostérol (17αH)

pF : 104°C ; litt. : 104-105°C.

$[\alpha]_D$: -17°C ; litt. : -17°C.

61 - Acétate de Δ8 (14) ergostane

Obtenu par hydrogénation catalytique (Pd/C 10%, AcOH) de 62 suivant FIESER [16].

Recristallisé dans l'acétone.

pF : 104°C.

63 - Acétoxy-3β azido-14β (24βF méthyl) cholestane (17βH)

200mg d'oléfine 61 sont dissous dans 20ml de solution de N_3H dans le benzène et additionnés de 0,8ml d'éthérate de BF_3. Après 1h de contact, alcalinisation, suivie d'une extraction de façon habituelle, conduit, après filtration sur 6g d'Al_2O_3 (élution 100ml mélange cyclohexane/benzène 1/1) à 160mg d'une laque homogène en C.C.M. Après sublimation (100°C/0,01mmHg), un échantillon analytique présente les données physico-chimiques suivantes :

$[\alpha]_D$: -13°C.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1} ; ν(OAc) 1730cm^{-1}.

R.M.N. : s 1,07 (Me 18) ; s 0,83 (Me 19)
s 2,00 (OAc 3β) ; s élargi 4,70 (H 3α).

S.M. : m/e : 485 (M^+), 457 (M-28),
442 (M-43) pb.

63a - Hydroxy-3β amino-14β (24βF méthyl) cholestane (17βH)

. 1 - par réduction de 63

100mg d'azide 63 sont réduits en 2h par un excès de $LiAlH_4$ dans 20ml d'éther anhydre. Le résidu brut est purifié par C.P.P. alcaline (CH_2Cl_2/MeOH 92/8) ; échantillon analytique sublimé.:

$[\alpha]_D$: -6°C.

I.R. : ν(OH) 3350cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,80 (Me 19) ; s élargi 3,60 (H 3α).

S.M. : m/e : 417 (M^+)
96 pb

. 2 - par hydrogénation de 58

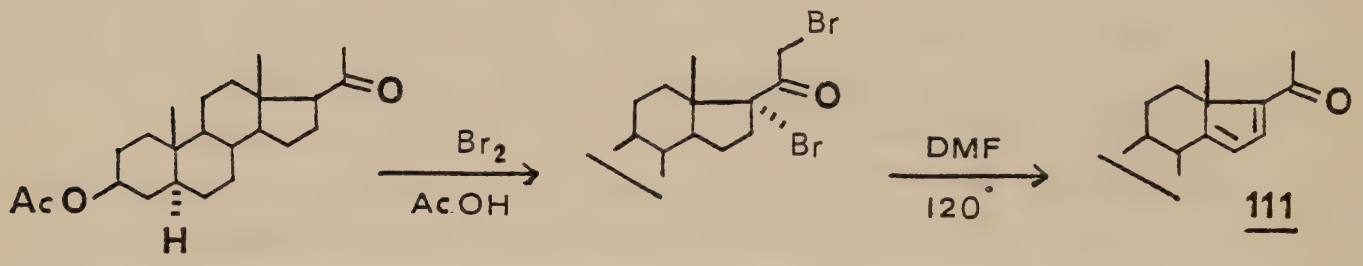
L'amino-alcool 58 est hydrogéné en présence de Pd/C, 10%, en solution dans l'éthanol à 95° en 4h. Le produit d'hydrogénation présente des données physico-chimiques identiques au produit de réduction de 63.

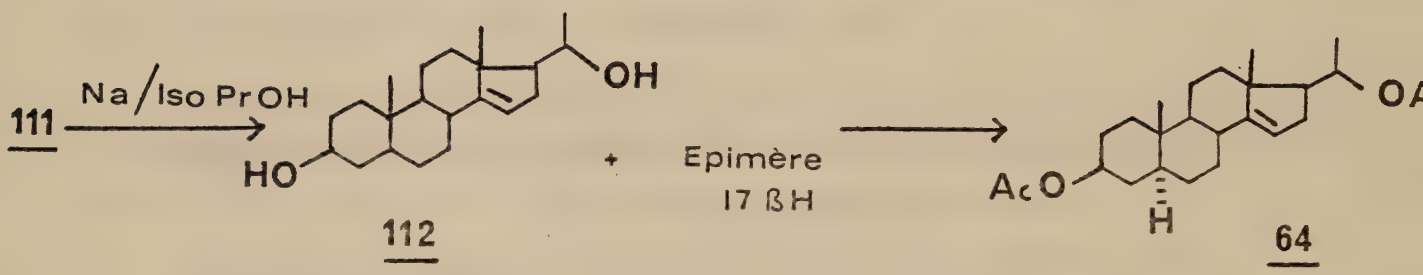
57 - par action de N_3H/BF_3 sur l'acétate de "β-dihydro-ergostérol"

De façon identique à l'obtention de 57 à partir de 53 on obtient l'azide 57 par action de N_3H/BF_3 sur le mélange 59 + 60 "acétate de β-dihydroergostérol".

2 - Réactivité des diacétoxy-3β,(20S) prégnène-14

a) préparation des matières premières





111 - Acétoxy-3β oxo-20 (5αH) prégna-14,16 diène

25g d'acétate de dihydroprégnénolone sont dissous dans 500ml d'acide acétique glacial et 0,5ml de solution d'HBr à 48%. On ajoute, en agitant, et en maintenant à 25° par un bain d'eau froide, 8,8ml de Br_2 goutte à goutte. Après la fin de l'addition, l'agitation est continuée pendant 2h, puis on précipite par un excès d'eau et de glace. Le précipité crème est séparé par filtration et lavé abondamment par de l'eau alcalinisé par $NaHCO_3$ (solution à 10%), puis par de l'eau distillée, et enfin séché à l'étuve (60°) jusqu'à poids constant (37,8g).

Le dérivé bromé brut précédent est dissous dans 500ml de DMF redistillé et on porte à 120° sous azote pendant 12h. Après dilution du mélange réactionnel refroidi, l'extraction habituelle par le mélange éther/benzène (1/1) livre un résidu brut (21,5g). Par chromatographie sur 1kg d'alumine on isole :

- élution : cyclohexane/benzène (1/1) - fractions 1 à 4 : 4g de dérivés bromés
- élution : benzène : fractions 5 à 9 : 10g de diénone (pratiquement pure en C.C.M.).

Par recristallisation, dans le mélange acétone/cyclohexane, des fractions 5 à 9, on obtient 8,8g (37%) de diénone pure dont les constantes physico-chimiques sont identiques à celles décrites dans la littérature [73,59].

pF : 176°C.

$[\alpha]_D$: +370°C.

U.V. : λmax 310mμ (ε=21600)
λmax 356mμ (ε= 3650).

112 - Dihydroxy-3β,(20S) prégnène-14

La diénone 111 (10g) est dissoute dans 1,4l d'isopropanol anhydre ; on porte à reflux et on ajoute, en 20', 30g de Na coupé en petits morceaux. Le reflux est maintenu encore 50' après la fin de l'addition de Na, puis les 9/10 du solvant sont évaporés sous vide. Le résidu est acidifié, avec précaution et en refroidissant, par une solution glacée d'HCl 2N. L'extraction habituelle conduit à un résidu brut qui présente trois taches principales en C.C.M. Par cristallisation de ce résidu dans CH_2Cl_2, on obtient le produit P homogène en C.C.M. (tache la plus polaire).

. P est identifié à 112, un échantillon analytique recristallisé dans le MeOH présente les données physico-

chimiques suivantes :

pF : 170°C.

$[\alpha]_D$: +20°C.

I.R. : ν(OH) 3600, 3500cm^{-1}
ν(C=C-H) 3040cm^{-1} (Δ14/15).

R.M.N. : s 0,85 (Me 19) ; s 0,92 (Me 18)
d 1,27 (J=6Hz) (Me 21)
s élargi 3,60 (H 3α)
q 3,87 (J=6Hz) (H 20(R)
s élargi 5,20 (H 15).

S.M. : m/e : 318 (M^+), 300 (M-18) pb,
273 (M-45).

Les eaux-mères de cristallisation de P sont chromatographiées sur 200g d'alumine.

. Elution CH_2Cl_2 : fractions 3 à 7 : 3g d'un mélange de 112 et de son épimère 17βH (+ épimère 20R)

. Elution CH_2Cl_2/MeOH 1/1 : fractions 8, 9 : 4,5g de 112 pratiquement homogène en C.C.M.

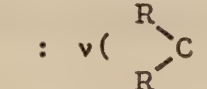
Par recristallisation de P et des fractions 8 et 9 réunies, on obtient 5g du diol 112 homogène en C.C.M. (rendement global ≃50%).

64 - Diacétoxy-3β,(20S) prégnène-14

L'acétylation pyridinée classique de 112 livre quantitativement 64. Un échantillon analytique recristallisé dans MeOH présente les données physico-chimiques suivantes :

pF : 125-127°C.

$[\alpha]_D$: +20°C.

I.R. : ν() 3050cm^{-1} (Δ14) ;
ν(OAc) 1730cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,88 (Me 19) ; s 0,94 (Me 18)
d 1,25 (J=6Hz) (Me 21)
s 2,03 (6H) (OAc en 3 et 20)
m 4,77 (H 3α) ; m 5,17 (H 15).

D.C. : λmax 247 mμ Δε=-8,7 (hexane).

S.M. : m/e : 402 (M^+), 342 (M-60) pb.

La configuration 20S est donnée :

. par étude du signe de l'effet Cotton en D.C. :
20S → Δε négatif
20R → Δε positif [15c].

. en considérant que la réduction des cétones en 20 par Na/isopropanol conduit principalement à l'épimère 20S [67].

b) Action du réactif N_3H/BF_3 sur 64 : obtention du mélange M

L'oléfine 64 (5,68g) est dissoute dans 400ml de solution "concentrée" (1molaire) de N_3H et additionnée de 8,5ml d'éthérate de BF_3. Après une agitation de 5h, l'alcalinisation par NH_4OH, suivie d'une extraction habituelle conduit à une laque jaunâtre (6g) présentant en I.R. une forte bande N_3 et dont le spectre R.M.N. ne présente plus d'absorption notable à 5,20ppm (plus d'oléfine trisubstituée). Le mélange M est composé :

M { 3β,(20S)-diacétoxy azido-14β prégnane (50%) 66
3β,(20S)-diacétoxy azido-14α prégnane (10%) 67
3β,(20S)-diacétoxy Δ8 (14) prégnane (40%) 65.

Résolution du mélange M : 1 - par saponification et oxydation
2 - par réduction

. 1 - par saponification et oxydation : 70, 71, 72

Le mélange M précédent brut (6,0g) est saponifié en 2h par une solution de potasse méthanolique 2M à reflux. Le résidu brut obtenu pèse 4,7g.

3,7g du résidu brut de saponification, dissous dans 100ml d'acétone, sont oxydés en 5' par 10ml de réactif de Jones (≃0°).

L'extraction habituelle (éther) conduit à 3,5g d'un mélange de cétones (homogène en C.C.M. neutre, mais trois taches principales en C.C.M. $AgNO_3$).

Par C.P.P. $AgNO_3$ (éluant CH_2Cl_2, 3 migrations), on sépare, par ordre de polarité croissante, à partir de 250mg de mélange de cétones :

. fraction supérieure (Fs) : 120mg = 71 + 72
. fraction inférieure (Fi) : 80mg = 70.

. Fraction supérieure

Une double cristallisation de Fs dans l'éther conduit au composé 71 (pur en C.C.M. $AgNO_3$ et R.M.N.) (18mg).

71 - Dioxo-3,20 azido-14α prégnane (17αH)

pF : 196-197°C.

$[\alpha]_D$: +54°C.

I.R. (sol. dans CCl_4) : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1} ;
$\nu(C=O)$ 1704cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,83 (Me 18) ; s 1,00 (Me 19)
s 2,07 (CH_3 21) ; m 3,18 (H 17α).

S.M. : m/e : 357 (M^+), 329 (M-28 ; $-N_2$),
315 (M-42) pb, 297 (M-42-18).

U.V. : λmax 217 mμ (N_3) ; λmax 285mμ (C=O).

D.C. : λmax (EtOH) 287mμ $\Delta\varepsilon$=+4,8.

72 - Dioxo-3,20 Δ8 (14) prégnane (17αH)

Les eaux-mères de recristallisation de Fs sont purifiées par C.P.P. $AgNO_3$ (CH_2Cl_2) pour livrer 82mg d'oléfine 72, homogène en C.C.M. $AgNO_3$ et en R.M.N. Un échantillon analytique,

recristallisé dans le mélange éther/éther de pétrole, présente les données physico-chimiques suivantes :

pF : 141-143°C.

$[\alpha]_D$: +118°C.

I.R. : ν(C=O) 1705cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,87 (Me 18) ; s 0,90 (Me 19)
s 2,17 (CH_3 21) ;
pas d'absorption entre 3,0 et 7,0ppm
(pas d'oléfines trisubstituées).

S.M. : m/e : 314 (M^+), 299 (M-15) pb,
286 (M-28), 229 (M-85).

D.C. : λmax 291mμ $\Delta\varepsilon$=+5,1(EtOH).

. Fraction inférieure

Par recristallisation de Fi dans l'acétone on obtient 70, homogène en C.C.M. $AgNO_3$ et R.M.N.

70 - Dioxo-3,20 azido-14β prégnane (17αH)

pF : 158°C.

$[\alpha]_D$: -3,7°C.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1} ;
ν(C=O) 1720cm^{-1} (sol. dans CCl_4).

R.M.N. : s 1,00 (Me 19) ; s 1,08 (Me 18)
s 2,18 (CH_3 21).

S.M. : m/e : 357 (M^+), 329, 315 pb, 297.

D.C. : λmax 290mμ $\Delta\varepsilon$=+1,87 (EtOH).

. 2 - par réduction par $LiAlH_4$ 68, 69, A

Le mélange brut M, (1,49g), dissous dans 400ml d'éther anhydride est réduit par 1g de $LiAlH_4$ en 4h. Le résidu brut est chromatographié en C.P.P. alcaline (CH_2Cl_2/MeOH, 9/1, 4 migrations).

A partir de 495mg de résidu brut on obtient :

. Fraction supérieure Fs : 198mg constituée principalement d'oléfine Δ8 (14) A impure.

. Fraction moyenne Fm : 160mg : 68 : dihydroxy-3β,(20S) amino-14β prégnane pratiquement pur

. Fraction inférieure Fi : 77mg : mélange de 68 et 69 ($14\alpha NH_2$).

68 : dihydroxy-3β,(20S) amino-14β prégnane (17αH)

La fraction Fm est recristallisée dans le mélange éther/MeOH et fournit 83mg de l'amino-diol 68 homogène en C.C.M. et R.M.N.

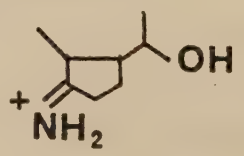
pF : 243-244°C.

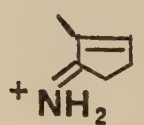
$[\alpha]_D$: -28°.

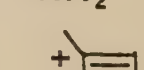
I.R. (sol. diluée 2mg/ml dans CCl_4) :
ν(OH libre) $3628cm^{-1}$
ν(OH lié) $3390cm^{-1}$ (Δν=238)
ν(NH_2) $3320cm^{-1}$.

R.M.N. : s 0,83 (Me 19) ; s 1,03 (Me 18)
d 1,17 (J=6Hz) (Me 21)
s large échangeable D_2O 3,10 (OH en 3 et 20)
m 3,60 (H 3α) ; q 3,93 (J=6Hz) (H 20R).

S.M. : cf partie III, p.87
m/e : 335 (M^+), 318 (M-17), 290 (M-45),
291 (M-44, transfert),
274 (M-44-17) (M* 258,5, 291→274)
249 (M-86), 248 (M-87).

141, 140 

96 pb 

94 pb. 

S.M.IC : m/e : 336 [MH^+], 318 (NH^+-18),
pas de m/e 301, cf partie III.

69 - Dihydroxy-3β,(20S) amino-14α prégnane (17αH)

Par cristallisations répétées de Fi dans le MeOH, on isole l'amine épimère 69.

pF : 220-221°C.

I.R. (sol. diluée CCl_4) :
: ν(OH libre) 3630cm^{-1}
pas de ν(OH) lié intramoléculaire.

R.M.N. : s 0,83 (Me 19) ; s 1,10 (Me 18)
d 1,15 (J=6Hz) (Me 21)
m 3,60 (H 3α) ; q 3,93 (J=6Hz) (H 20R).

S.M. : m/e : 335 (M^+), 96 pb.

Epimérisation de 70 par la potasse méthanolique → 73

73 - Dioxo-3,20 azido-14β prégnane (17βH)

La cétone 70 (20mg) est traitée pendant 1h par 5ml de potasse méthanolique 2M. Après dilution à l'eau, l'extraction habituelle livre un résidu brut d'épimérisation. Par C.P.P. (CH_2Cl_2), on isole la dicétone azide épimère 73 qui est recristallisée dans l'éther.

pP : 181°C.

$[\alpha]_D$: -6°C.

I.R. (CCl_4) : ν(N_3) 2100cm^{-1} ; ν(C=O) 1720cm^{-1}.

R.M.N. : s 1,00 (Me 19) ; s 1,27 (Me 18)
déplacement de +0,24ppm par rapport
à la stéréochimie 17αH (70)
s 2,17 (CH_3 21) ; m 3,20 (H 17β).

S.M. : m/e : 357 (M^+), 329 (M-28), 315 (M-42)
314 (M-43), 286 pb [(M-28)-43].

D.C. : λmax 285mμ Δε=-0,343.

. Estimation du pourcentage d'épimérisation

$$17\alpha H \underset{K}{\rightleftharpoons} 17\beta H$$

Détermination de K $= \dfrac{[17\beta H]}{[17\alpha H]}$

par D.C. $\Delta\varepsilon$ 17αH = +1,87

$\Delta\varepsilon$ 17βH = -0,343

Le mélange brut d'épimérisation précédent est étudié par D.C.

$\Delta\varepsilon$ mélange d'épimérisation = -0,189

par interpolation $K = \dfrac{87}{13} \simeq 6,7$

74 - Dioxo-3,20 amino-14β prégnane (17βH)

L'amino-diol 68 (370mg) en solution dans 10ml d'acétone est oxydé par 1ml de réactif de Jones en 10'. Après alcalinisation franche par l'ammoniaque pour libérer la base sous forme libre, on extrait de façon habituelle. Le résidu brut homogène en C.C.M. est purifié par chromatographie sur silice Mallincrodkt CC_4 (10g) éluée par CH_2Cl_2.

Les fractions 9-14 fournissent 256mg d'amino-cétone 74 pure. Un échantillon analytique est cristallisé dans l'éther/MeOH.

pF : 163-164°C.

$[\alpha]_D$: -33°C.

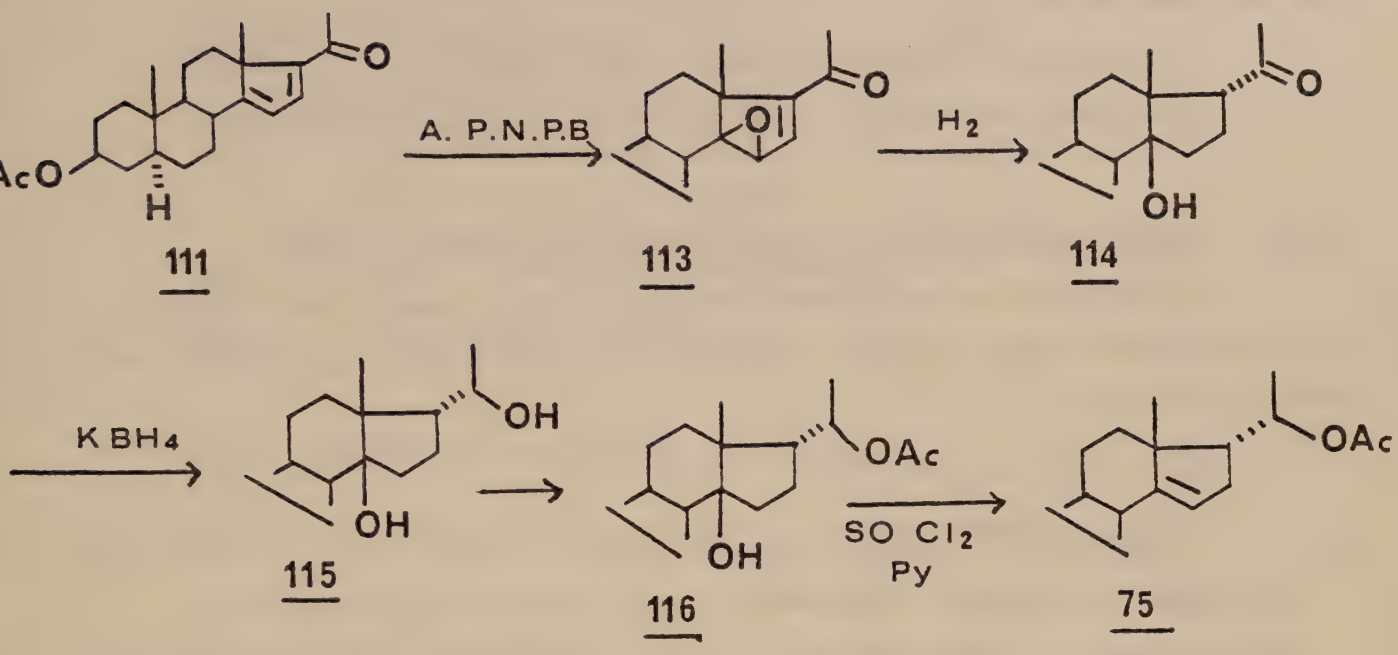
I.R. : $\nu(NH_2)$ 3360cm^{-1} ; ν(C=O) 1705cm^{-1}.

R.M.N. : s 1,00 (Me 19) ; s 1,23 (Me 18)
s 2,07 (CH_3 21) ; m 3,40 (H 17β).

S.M. : m/e : 331 (M^+), 288 (M-43),
246 (M-85), 96 pb.

D.C. : λmax 282mμ $\Delta\varepsilon$=-0,61 (EtOH).

Préparation du diacétoxy-3β,(20S) prégnène-14 (17βH, 5αH) 75



111 113 114 115 116 75

113 - Acétoxy-3β oxydo-14(15)β oxo-20 prégnène-16 (5αH)

Préparé suivant la technique de PLATTNER et coll. [74] par époxydation de la diénone 111 par l'acide p-nitroperbenzoïque dans le chloroforme.

pF : 194-195°C ; litt. [74] 194,5-195,5°C.

114 - Acétoxy-3β hydroxy-14β oxo-20 prégnane (17βH)

Suivant PLATTNER [74] par hydrogénation de l'époxyde 113 (PtO_2/EtOH).

pF : 164°C ; litt. [74] 165°C.

115 - Acétoxy-3β dihydroxy-14β,(20S) prégnane (17βH)

La cétone 114 (1,77g) est dissoute dans 50ml de MeOH et additionnée de 800mg de KBH_4. Après 12h d'agitation, le résidu d'extraction présente deux taches principales en C.C.M. (épimères en 20). La séparation des épimères en 20

est effectuée par C.P.P. (CH_2Cl_2/MeOH 9/1, 4 migrations). On obtient ainsi :

. 600mg de l'épimère (20S) pur (34%)

. l'épimère 20R qui n'a pu être isolé à l'état pur.

116 - Diacétoxy-3β,(20S) hydroxy-14β prégnane (17βH)

L'acétylation pyridinée de 115 livre quantitativement le diacétate alcool 116. Echantillon analytique recristallisé dans l'hexane.

pF : 157-158°C.

$[\alpha]_D$: -18°C.

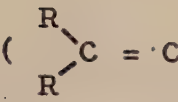
I.R. : ν(OAc) 1730cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,80 (Me 19) ; s 1,03 (Me 18)
d 1,17 (Me 21 (J=6Hz)
s (6H) 2,00 (OAc 3 et 20)
s élargi 4,80 (H 3α).

S.M. : m/e : 420 (M^+), 360 (M-60),
342 (M-60-18) pb.

75 - Diacétoxy-3β,(20S) prégnène-14 (17βH, 5αH)

Le diacétate alcool 116 (1,73g) est dissous dans 18ml de pyridine anhydre, refroidi à 0° et additionné goutte à goutte de 1,8ml de chlorure de thionyle redistillé. Le récipient scellé hermétiquement est abandonné 48h au réfrigérateur. Après précipitation par de l'eau glacée, une extraction habituelle conduit à 1,65g de résidu brut qui est purifié par chromatographie sur alumine (100g) avec élution au mélange cyclohexane/benzène 1/1. Les fractions 2 à 9 (1,08g) sont homogènes en C.C.M. Echantillon analytique sublimé (120°C/0,02mmHg).

I.R. : ν() 3040cm^{-1}
ν(OAc) 1730cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,85 (Me 19) ; s 1,13 (Me 18)
s 2,00 (OAc 3 et 20)
m 4,80 (H3α et 20R)
s élargi 5,07 (H 15).

S.M. : m/e : 402 (M^+), 342 (M-60).

D.C. : λmax 247mμ Δε=-0,6.

Action de NH_3/BF_3 sur 75

76 - Diacétoxy-3β,(20S) azido-14β prégnane (17βH, 5αH)

L'oléfine 75 (343mg) est traité par 13,5ml de solution de N_3H et 0,35ml d'éthérate de BF_3 pendant 10'. L'extraction habituelle conduit à une laque incolore purifiée par filtration sur 15g d'alumine (1 fraction de 10mg éluée par le benzène. On obtient ainsi 350mg (rendement > 98%) d'une laque qui est sublimée (130°/0,01mmHg).

$[\alpha]_D$: +27°C.

I.R. : ν(N_3) 2100cm^{-1} ; ν(OAc) 1720cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,83 (Me 19) ; s 1,07 (Me 18)
d 1,12 (J=6Hz) (Me 21)
s (6H) 2,00 (OAc 3 et 20)
m 4,80 (H 3α et 20R).

S.M. : m/e : 417 (M-28), 402 (M-43) pb
357 (M-28-60), 342 (M-43-60).

77 - Dihydroxy-3β,(20S) amino-14β prégnane 17βH

La réduction de 76 par un excès de $LiAlH_4$ dans l'éther (2h) conduit à l'amino-alcool 77 quantitativement. Echantillon analytique recristallisé dans l'éther.

pF : 236-237°C.

$[\alpha]_D$: -13°C.

I.R. : ν(OH libre) 3600cm^{-1}
solution 2mg/ml dans CCl_4
pas de liaison hydrogène intramoléculaire.

R.M.N. : s 0,83 (Me 19) ; s 1,10 (Me 18)
d 1,17 (J=6Hz) (CH_3 21)
m 3,60 (H3α).

S.M. : m/e : 335 (M^+), 318 (M-17),
300 (M-17-18), 290 (M-45),
pas de pic à m/e 291 (pas de transfert)
(cf partie III, p.88)
96 pb (absence du pic m/e 94

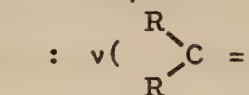
S.M.IC : m/e : 336 [MH^+], 318 (MH^+-18),
301 (NH^+-18-17)
différence avec spectre composé 68.

78 - Androstène-14 (5βH)

Préparé suivant la méthode de PANCRAZI [22] mais appliquée à l'androsténone-17 (5βH) et purifié par C.P.P. $AgNO_3$ (solvant ϕH) et sublimation.

pF : 71°C.

$[\alpha]_D$: +27°C.

I.R. : ν() 3040cm^{-1},
ν(C=C) 1640cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,90 (Me 19) ; s 1,00 (Me 18)
m 2,30 (H en 16); m 5,20 (H 15).

S.M. : m/e : 258 (M^+), 243 (M-15) pb.

79 - Azido-14β androstane (5βH)

L'androstène 78 (208mg) est traité par 14ml de N_3H et 0,33ml d'éthérate de BF_3, pendant 10'. Après alcalinisation, l'extraction habituelle livre 233mg d'une laque purifiée par filtration sur 6g d'alumine (1 fraction 50ml de cyclohexane). La laque obtenue (200mg ne cristallise pas dans les

solvants habituels, mais est homogène en C.C.M. ($AgNO_3$).

$[\alpha]_D$: -12,6°C.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,95 (Me 19) ; s 1,02 (Me 18).

S.M. : m/e : 301 (M^+), 273 (M-28), 252 (M-42) pb.

80 - Amino-14β androstane (5βH)

Par réduction de 79 ($LiAlH_4$/éther), purifié par C.P.P. alcaline (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) (90%). Echantillon analytique recristallisé dans l'éther/hexane.

pF : 106°C.

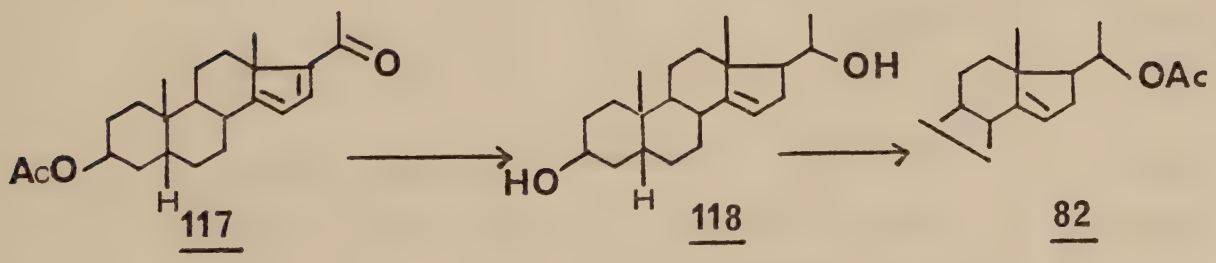
$[\alpha]_D$: -33°C.

I.R. : $\nu(NH_2)$ 1620cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,93 (Me 18) ; s 0,95 (Me 19).

S.M. : m/e : 275 (M^+), 258 (M-17, $-NH_3$), 233, 96 pb

Préparation du diacétoxy-3β,(20S) prégnène-14 (17αH, 5βH) 82



117 118 82

117 - Acétoxy-3β oxo-20 préna-14,16 diène (5βH)

Préparé suivant la technique de préparation de 112 (cf p.118) à partir de l'acétoxy-3β oxo-20 prégnane (5βH) [75].

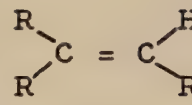
pF : 120°C.; litt. [74] 116-119°C.

118 - Dihydroxy-3β,(20S) prégnène-14 (5βH)

Préparé par réduction par Na/isoropanol (cf p.118), rendement 47%. Echantillon analytique recristallisé dans MeOH.

pF : 205-209°C.

$[\alpha]_D$: +16°C.

I.R. : ν(OH) 3600cm^{-1} ; ν() 3040cm^{-1} (Δ14).

R.M.N. : s 0,92 (Me 18) ; s 1,00 (Me 19)
d 1,27 (J=6Hz) (CH_3 21)
q 3,87 (J=6Hz) (H 20)
s élargi 5,20 (H 15)
s élargi 4,10 (H 3α).

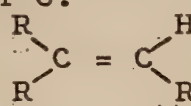
S.M. : m/e : 318 (M^+), 300 (M-18) pb.

82 - Diacétoxy-3β,(20S) prégnène-14 (5βH)

Par acétylation pyridinée classique de 118. Echantillon recristallisé dans MeOH.

pF : 158-159°C.

$[\alpha]_D$: +14°C.

I.R. : ν() 3040cm-1 ; ν(OAc) 1730cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,92 (Me 18) ; s 1,00 (Me 19)
d 1,27 (J=6Hz) (CH_3 21)
s (6H) 2,00 et 2,03 (OAc 3 et 20)
s élargi (2H) 5,10 (H 15, 3α).

Action du réactif N_3H/BF_3 sur 82

85 - Dihydroxy-3β,(20S) amino-14β prégnane (5βH, 17αH)

L'oléfine 82 (700mg) est traitée pendant 5h par 100ml de solution concentrée ($\simeq$ 1 molaire) de N_3H et 1,25ml d'éthérate de BF_3. Le traitement habituel livre 665mg d'une laque présentant une bande azide assez faible à 2100cm^{-1} et plus de protons oléfiniques en R.M.N. Par C.P.P. ($AgNO_3$), on isole deux produits principaux :

- fraction moins polaire $\simeq$90% : mélange d'oléfine Δ8 (14) 83 et Δ8 (9) 84 (plus de bande N_3 en I.R.).
- fraction plus polaire $\simeq$10% azido-14β 81.

Par réduction du mélange brut par $LiAlH_4$/éther on isole par C.P.P. alcaline (4 migrations, CH_2Cl_2/MeOH 95/5) 60mg de 85 (amino diol), échantillon analytique recristallisé dans l'éther.

pF : 248-249°C.

I.R. (sol. diluée CCl_4) : ν(OH libre) 3628cm^{-1}
ν(OH lié intra) 3390cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,92 (Me 19) ; s 1,03 (Me 18)
d 1,18 (J=6Hz) (Me 21)
q 3,93 (J=6Hz) (H 20R)
s élargi 4,10 (H 3α).

S.M. : m/e : 335, 318 (M-17),
274 (M-44-17) (transfert OH→NH_2, cf p.89)
248 (M-87),
249 (M-86)
96 pb

S.M.IC : m/e : 336 [MH^+], 318 (MH^+-18) (cf partie III, p. 90).

Les oléfines tétrasubstituées (83 et 84) n'ont pu être séparées mais leur structure est confirmée par étude du spectre de R.M.N. de la fraction moins polaire (déplacements

chimiques de Me 18, [58] absence de signaux entre 3,0 et 7,0ppm ⇒ oléfine tétrasubstituée).

3 - Synthèse d'azides et d'amino-14 cardénolides

a) étude cinétique

Action de N_3H/BF_3 (0,25M) sur 86

209mg d'acétoxy-3β digitoxigénine 86 sont traités pendant 10' par 10ml de solution benzénique de N_3H et 0,5ml d'éthérate de BF_3. L'extraction habituelle livre une laque (200mg) qui ne présente pas de bande azide notable en I.R. mais dont le spectre de R.M.N. montre la présence de deux composés :

- les pics à 0,865ppm et 0,82ppm sont attribués respectivement au Me 19 et au Me 18 de l'acétyl-3β "α-anhydro" digitoxigénine 88 suivant les données de la littérature [76] : Δ8 (14) = 40%.
- les pics à 1,08 et 0,81ppm aux Me 19 et Me 18 de l'acétoxy-3β "β-anhydro" digitoxigénine 87, les déplacements chimiques étant identiques à ceux d'un échantillon préparé par synthèse suivant JANIAK et coll. [45] : Δ14 (15) = 60%.

Action de N_3H/BF_3 (solution ≃ molaire) sur 86

Le cardénolide 86 (200mg) est traité pendant 1h par 20ml de solution molaire de N_3H et 1ml d'éthérate de BF_3. Après traitement habituel la laque obtenue est analysée par :

I.R. : bande N_3, 2100cm^{-1}, intensité moyenne.

R.M.N. : s 1,08 (Me 19 = Δ8 (9)) 90

Par double recristallisation de la laque précédente, on isole 180mg de l'acétoxy-3β "δ-anhydro" digitoxigénine 90 dont les données physico-chimiques sont en accord avec celles de la littérature [45].

$[\alpha]_D$: +107°C ; litt. : +107°C ±2°.

Etude cinétique de N_3H/BF_3 sur 86

De façon identique à l'étude cinétique exposée p.60 l'action du réactif N_3H ($\simeq$1 molaire/BF_3) est étudiée sur l'alcool 86. Les pourcentages relatifs des produits formés sont estimés par R.M.N. (déplacement des méthyles 18 et 19) [76]. Les résultats obtenus en fonction du temps sont exposés sur le tableau 1 (p.61

Etude cinétique de N_3H/BF_3 sur 87

Effectuée de façon identique à l'étude sur 86, résultats consignés tableau 2 (p.61)

b) synthèse des azido et amino-14β cardénolides

Préparation des cardénolides épimères en 17

Technique générale d'après les références [47,46]. On dissout 500mg du cardénolide à épimériser dans 12ml de DMF redistillé, on ajoute 250mg de p-toluène sulfonate de sodium et 250mg d'acétate de sodium sec. Le mélange, agité, est porté à 120° pendant 48h en atmosphère d'azote. Après refroidissement et précipitation par de l'eau, l'extraction habituelle fournit 450mg environ d'une mousse jaunâtre. L'épimère 17βH, plus polaire, est séparé par C.P.P. (solvant EtOAc 50, $CHCl_3$ 100, MeOH 10) (rendement d'environ 60%).

91 - Acétoxy-3β ménabégénine

Rendement 59%.

R.M.N. ^{13}C : cf p. 79.

93 - Acétoxy-3β allouzarigénine

Rendement à partir de l'uzarigénine = 63%.

R.M.N. ^{13}C : cf p. 79.

95 - Diacétoxy-3β,19 épi-strophantidol

Rendement 60%.

Action du réactif N_3H/BF_3 sur les cardénolides épimères en 17

Le cardénolide (17βH) 105mg est dissous dans 4ml de solution benzénique de N_3H et additionné de 0,5ml d'éthérate de BF_3. Après alcalinisation, l'extraction habituelle conduit à une laque purifiée par filtration sur 4g d'alumine (1 fraction de 100ml de benzène. La laque obtenue (103mg) est homogène en C.C.M. (rendement 98%).

93a - Acétoxy-3β azido-14β allo-uzarigénine

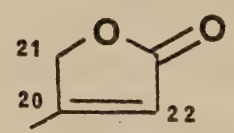
Rendement en produit monotache en C.C.M. 98%. Recristallisation dans l'éther (80%).

pF : 205°C.

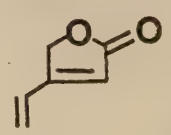
$[\alpha]_D$: +17°C.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1}
ν(lactone) 1788, 1750cm^{-1}
ν(C=C) 1630cm^{-1} (lactone αβ insaturée).

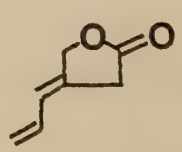
R.M.N. : s 0,87 (Me 19) ; s 1,10 (Me 18)
s 2,03 (OAc 3) ; m 3,07 (H 17β)
s élargi 4,67 (H 3α)
s élargi 4,77 (2H) (H 21 et H 21')
s élargi 5,85 (H 22).



S.M. : m/e 441 (M^+), 413 (M-28),
399 (M-42), 398 (M-43),
353 (M-88)- -



339 (M-102) pb



91a - Acétoxy-3β azido-14β ménabégénine

Rendement 95%. Recristallisé dans l'éther.

pF : 193-194°C.

$[\alpha]_D$: +21°C.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1}
ν(lactone) 1788, 1750cm^{-1}
ν(C=C) 1630cm^{-1} (lactone αβ insaturée).

R.M.N. : s 1,00 (Me 19) ; s 1,10 (Me 18)
s 2,07 (OAc 3) ; m 3,10 (H 17β)
m (2H) 4,77 (H 21, 21')
s élargi 5,10 (H 3α)
m 5,90 (H 22).

S.M. : identique à celui du composé 91.

D.C. : λmax 245mμ $\Delta\varepsilon$=-0,56 (dioxane).

96 - Diacétoxy-3β,19 azido-14β épi-strophantidol

Préparé à partir de 95 ; rendement 90%. Echantillon analytique sublimé (120°/0,01mmHg).

pF : 170-172°C.

$[\alpha]_D$: +86°C.

I.R. (sol. 2mg/ml dans CCl_4) : ν(OH lié) 3570cm^{-1}
ν(OH libre) 3480cm^{-1}, $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1},
ν(C=O) 1788, 1750cm^{-1} (lactone + acétate),
ν(C=C) 1630cm^{-1} (lactone αβ insaturée).

R.M.N. : s 1,20 (Me 18) ; s (6H) 2,05 (OAc 3 et 19)
m 3,0 (H 17β) ;
s élargi 3,23 échangeable D_2O (OH)
s 4,43 (CH_2 19) ; m 4,77 (H 21, 21')
s élargi 5,27 (H 3α)
s 5,90 (H 22).

S.M. : m/e : 487 (M-28), 454 (M-43-18),
394 (454-60), 334 (394-60).

Synthèse de l'azido-14β uzarigénone

97 - Diméthoxy-3,3' azido-14β prégnanone-20

395mg d'azido cétone 70 sont dissous dans 4ml de MeOH et additionnés de 8mg d'acide tosylique. Après 15' de reflux, l'extraction habituelle conduit à une laque incolore homogène en C.C.M.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1}, ν(C=O) 1705cm^{-1}, ν(OMe) 1050cm^{-1}.

R.M.N. : s 0,87 (Me 19) ; s 1,08 (Me 18)
s 2,18 (CH_3 21) ;
s 3,20 et 3,26 (6H) (OCH_3 3 et 3').

Synthèse du cycle lactonique αβ-insaturée

. Action de l'éthoxyacétylène →98

Le composé 97 (300mg), dissous dans 20ml de THF anhydre est additionné sous courant d'azote sec à une solution refroidie à 0° préparée par dissolution de 6ml de MeLi (sol. 2M dans l'éther) dans 40ml de THF contenant 860mg d'éthoxyacétylène. Le mélange réactionnel est agité pendant 20h sous azote. Après dilution à l'eau glacée, l'extraction à l'éther conduit à 414mg d'une laque brune ne présentant plus de bande C=O en I.R., mais une bande -C≡C- disubstituée.

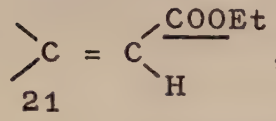
I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1}.

R.M.N. : s (6H) 0,87 (Me 18 et 19)
t 1,40 (J=7Hz) (CH_3-CH_2-O)
s (6H) 3,20 et 3,26 (OCH_3 3, 3')
q 4,20 (J=7Hz) (CH_3-CH_2-O-).

Transposition acide de 98→99

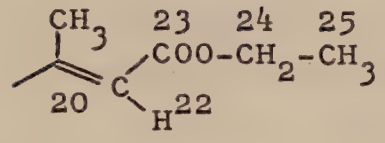
La laque précédente brute 98 (400mg) est dissoute dans 16ml d'acétone et 16ml de MeOH, puis additionnée à 0° de 7ml d'H_2SO_4 2N. Après 1h de contact, l'extraction habituelle livre un résidu identifié à 99.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1} ; ν(OAc) 1724cm^{-1}



, ν(C=C) 1642cm^{-1}.

R.M.N. :



s 0,98 (Me 18) ; s 1,02 (Me 19)
t 1,30 (J=8Hz) (CH_3 25)
s 2,20 (CH_3 21)
s 3,20, 3,26 (6H) (OMe 3 et 3')
q 4,20 (J=8Hz) (CH_2 24)
m 5,80 (H 22).

Action de SeO_2 sur 99 → 100 → 101

L'oléfine 99 (140mg) brute est dissoute dans 10ml de benzène. On ajoute 180mg de SeO_2 et on porte à reflux pendant 16h. Le milieu réactionnel rougeâtre obtenu est filtré plusieurs fois sur verre fritté puis sur une colonne de silice imprégnée de 20% de $AgNO_3$ (élution ϕH). Le résidu (100mg) est traité pendant 10' par une solution de 8mg d'acide tosylique dans 10ml de MeOH à reflux. Après extraction de façon habituelle, on sépare par C.P.P. (CH_2Cl_2/MeOH 90/10, 4 migrations) 40mg d'une laque homogène en C.C.M. identifiée à 101 (Rdt global ≃30%).

101 - Azido-14β uzarigénone (oxo-3 azido-14β uzarigénine)

Echantillon analytique recristallisé dans l'acétone/éther.

pF : 202-203°C.

I.R. : $\nu(N_3)$ 2100cm^{-1}
ν(C=O lactone αβ-insaturée) 1785, 1750cm^{-1}
ν(C=O) 1710cm^{-1}
ν(C=C) 1640cm^{-1} (lactone).

R.M.N. : s 0,98 (Me 18) ; s 1,05 (Me 19)
m 2,70 (H 17α) ; m (2H) 4,83 (H 21, 21')
s 5,96 (H 22).

S.M. : m/e : 397 (M^+), 369 (M-28)
355 (M-42), 354 (M-43)
192 pb

C - SYNTHESE DES AMINO-14β CARDENOLIDES

Réduction par NH_2-NH_2/Ni

L'azido-cardénolide (60mg) est dissous dans 5ml d'éthanol absolu et 0,3ml d'hydrate d'hydrazine ; on ajoute une pointe de spatule (env. 20mg) de nickel de Raney lavé 3 fois par décantation avec de l'éthanol absolu. Le mélange est porté à reflux jusqu'à dissolution de tout le métal. Après précipitation par de l'eau, l'extraction habituelle conduit à un résidu présentant deux taches principales en C.C.M. Par C.P.P. alcaline (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) on sépare 20mg (≃30%) d'amino-cardénolide (fraction la moins polaire).

103 - Acétoxy-3β amino-14β allo-uzarigénine

Recristallisé dans le mélange éther/MeOH.

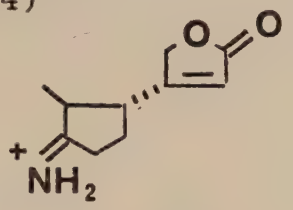
pF : 231-232°C.

$[\alpha]_D$:

I.R. : $\nu(NH_2)$ 3570cm^{-1} ; ν(OAc) 1770cm^{-1}
ν(C=O) 1785, 1750cm^{-1} (lactone αβ-insaturée)
ν(C=C) 1630cm^{-1} (lactone)

R.M.N. : s 0,83 (Me 19) ; s 1,02 (Me 18)
s 2,03 (OAc 3) ; m 3,37 (H 17β)
s élargi 4,67 (H 3α)
m 4,77 (H 21, 21')
m 5,87 (H 22).

S.M. : m/e : 415 (M^+), 398 (M-17),
355 (M-60), 338 (M-17-60),
291 (M-124)

179 pb 

S.M.IC : m/e : 416 [MH^+], 399 (MH^+-17),
356 (MH^+-17-60).

102 - acétoxy-3β amino-3β ménabégénine

Recristallisé dans l'éther/MeOH.

pF : 217-220° (avec déc.).

I.R. : identique à I.R. de 103 pour
ν (NH_2), (OAc), (C=O) et (C=C).

R.M.N. : s 0,97 (Me 19) ; s 1,00 (Me 18)
s 2,10 (OAc 3) ; m 3,40 (H 17β)
s élargi 4,77 (H 21, 21')
s élargi 5,20 (H 3α)
m 5,90 (H 22).

S.M. : identique à 103.

S.M.IC : m/e : 416 (MH^+), 399 (MH^+-17),
356 (MH^+-17-60).

BIBLIOGRAPHIE

[1] . J.J. RITTER et P.P. MINIERI,
J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4045.

[2] . L.I. KRIMEN et D.J. COTTA,
Org. Reactions, Vol. 17, p. 213-325, WILEY N.Y.

[3] . A. PANCRAZI et Q. KHUONG-HUU,
Tetrahedron, 1974, 30, 2337.

[4] . R. JACQUIER et H. CHRISTOL,
Bull. Soc. Chim. Fr., 1957, p. 596.

[5] . T. CURTIUS et A. DARAPSKY,
Ber., 1902, 35, 3229.

[6] . T. CURTIUS et A. DARAPSKY,
J. Prakt Chem. (2), 1901, 63, 429.

[7] . J.H. BOYER, F.C. CANTER, J. HAMER et R.K. PUTNEY,
J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 325.

[8] . J. COUBEAU, E. ALLENSTEIN et A. SCHMIDT,
Chem. Ber., 1964, 97, 884.

[9] . R. KHREMER et J. JAGER,
Angew. Ed. Int., 1965, 4, 952.

[10] . A. PANCRAZI et Q. KHUONG-HUU,
Tetrahedron, 1974, 30, 2579.

[11] . Organic Reaction Vol. III, Wiley éd., 1949, p. 307.

[12] . Ger. Pat. 583565, 1935 Frdl 20, 947.

[13] . Hurd, in Gilman "Organic Chemistry" I, 1938,
699, Wiley éd.

[14] . E. CASPI, W.L. DUAX, J.F. GRIFFIN,
J.P. MOREAU et T.A. WITTSTRUCK,
J. Org. Chem., 1975, 2005.

[15a]. M.B. RUBIN,
Stéroids, 1963, 2, 561.
b]. M.B. RUBIN, E.C. BLOSSEY, A.P. BROWN, J.E. VAUX,
J. Chem. Soc. (C), 1970, 57.

c]. CRABBE,
Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry, Holden Day 1965, p. 134-143.

[16] . M. FIESER, W.E. ROSEN et L.F. FIESER,
J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 5397.

[17] . M. ANASTASIA, M. BOLOGNESI,
A. FIECCHI, F. ROSSI et A. SCALA,
J. Org. Chem., 1975, 2006.

[18] . I.M. CLARK, W.A. DENNY, Sir EHR. JONES,
E.D. MEAKINS et J.T. PINHEY,
J. Chem. Soc., 1972, p. 2765.

[19] . J.J. VEBEL et H.W. GOODWIN,
J. Org. Chem., 1968, 33, 3317.

[20] . M.L. ALLINGER, C.D. LIANG,
J. Org. Chem., 1968, 33, 3319.

[21] . D.H.R. BARTON, A. da S. CAMPOS-NEVES et R.C. COOKSON,
J. Org. Chem., 1956, 3500.

[22] . A. PANCRAZI,
Thèse Etat Sciences, Orsay 1973.

[23] . D.N. KIRK et M.P. HARTSHORM,
"Steroids Reactions Mecanisms" Elsevier, 1968, p. 104.

[24] . C.K. INGOLD,
Proc. Chem. Soc., 1962, 265.

[25] . R.W. ALDER, R. BAKER et J.M. BROWN,
"Mecanism in Organic Chemistry", Wiley ed. 1975,
78, 173 (84 réf.).

[26] . E.S. WALLIS, E.G. FORD,
J. Amer. Chem. Soc., 1937, 59, 1415.

[27] . S. WINSTEIN, R. ADAMS,
J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 838.

[28] . S. WINSTEIN, AH. SCHELSINGER,
J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 3528.

[29] . R. GOUTAREL, A. CAVE et M. LEBŒUF,
Bull. Soc. Chim., 1962, p. 646.

[30] . F.X. JARREAU, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL,
Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, p. 1861.

[31] . F.X. JARREAU,
Thèse Doctorat Sciences, Paris 1965 et réf. citées.

[32] . M. LEBŒUF, A. CAVE et R. GOUTAREL,
Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, p. 2100.

[33] . V. BRAUN,
Ann., 1931, 490, 100.

[35] . SIWOBOLOFF,
Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1886, 19, p. 795.

[36] . F. FRAPPIER,
Thèse Doctorat Etat Sciences, Paris 1970.

[37] . H. MITSUHASHI et T. NOMURA,
Steroids, 1964, 3, 271.

[38] . F. FREEMANN,
Chem. Reviews, 1975, 75, N° 4, p. 439-490.

[39] . F.A. CUTLER, L. MANDELL, D. SHEW,
J.F. FISHER et J.M. CHEMERDA,
J. Org. Chem., 1959, 24, 1621.

[40] . D.H.R. BARTON et E. MILLER,
J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 370, 1066.

[41] . J.B. ZIEGLER et A.C. SHABICA,
J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 4891.

[42] . P.B.D. de la MARE et R. BOLTON,
"Electrophilic addition to insatured systems"
Elsevier éd. 1966.

[43] . A. ASTIER, A. PANCRAZI et Q. KHUONG-HUU,
Bull. Soc. Chim. France, 1974, pli cacheté N° 1870.

[44] . M. DANIELI, Y. MAZUR et F. SONDHEIMER,
J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 875.
Tetrahedron, 1966, 22, 3189.

[45] . P. St JANIAK, E.K. WEISS et T. REICHSTEIN,
Helv. Chim. Acta, 1967, 50, 1249.

[46] . K. MEYER,
Helv. Chim. Acta, 1946, 39, 718.

[47] . M. FREREJACQUES,
C.R. Acad. Sci., 1959, 248, 2382.

[48] . S.M. KUPCHAN, S.P. ERIKSEN et M. FRIEDMANN,
J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 343.

[49] . E. HAUSER, V. BOFFO, L. MEISTER, L. SAWIEWICZ,
H.H.B. LINDE et K. MEYER,
Helv. Chim. Acta, 1973, 56, 2782.

[50] . C. DJERASSI, V.U. MUTZENBECNER, J. FAJKOS, D.H. WILLIAMS et H. BUDZIKIEWICZ, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 819.

[51] . E.J. COREY, K.C. NICOLAOU, R.D. BALANSON et Y. MACHIDA, Synthesis, 1975, p. 590.

[52] . H. LINDLAR et R. DUBUIS, Org. Synth., Coll. Vol. V, p. 880.

[53] . E.F. COX, M.J. CASERIO, M.S. SILVER et J.D. ROBERTS, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 2719.

[54] . R.H.F. MANSKE et H.L. HOLMES, "The Alkaloids", vol. 1, 1950, p. 167, Acad. Press N.Y.

[55] . R. GOUTAREL, H.R. MAHLER, G. GREEN, Q. KHUONG-HUU, A. CAVE, C. CONREUR, F.X. JARREAU et J. HANNART, Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, p. 4575.

[56] . P. LONGEVIALLE, J. EINHORN, J.P. ALAZARD, L. DIATTA, P. MILLIET, C. MONNERET, Q. KHUONG-HUU et X. LUSINCHI, Org. Mass. Spectr., 1970, 5, 471.

[57] . E.E. ELLIEL, Stereochemistry of Carbon Compounds, Mac Graw éd., 1962.

[58] . L. MAMLOCK, Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, p. 3827.

[59] . P. CHOAY, Thèse Etat Sciences, Orsay 1973.

[60] . D.N. JONES, K.J. WYSE et D.E. KIME, J. Chem. Soc. (C), 1971, p. 2763.

[61] . M. SVOBODA, M. TICHI, J. FAJKOS et J. SICHER, Tetrahedron Letters, 1962, p. 717.

[62] . A. ASTIER, A. PANCRAZI, Q. KHUONG-HUU, Soc. Chim. Fr., Assemblée Annuelle, Caen, 29 mai 1975.

[63] . J. MATHIEU et R. PANICO, "Mécanismes Réactionnels en Chimie Organique" Hermann éd., 1972, p. 219.

[64] . C.K. INGOLD, Proc. Chem. Soc., 1957, p. 279.

[65] . A. PANCRAZI, Q. KHUONG-HUU et M.-M. JANOT, Tetrahedron, 1976, 32, 447.

[66] . K.E. HAMLIN et M. FRIEDFELDER, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 369.

[67] . FRIED et EDWARDS,
"Organic Reactions in steroid chemistry",
Van Nostrand éd., 1971, tome I, II.

[68] . Il nous est agréable de remercier ici M.F.X. JARREAU et la Société NATIVELLE, qui nous ont généreusement fourni cette matière première.

[69] . M.-M. JANOT, X. LUSINCHI et R. GOUTAREL,
Bull. Soc. Chim. Fr., 1961, p. 2109.

[70] . H.L. GOERING, M.M. POMBO et K.D. MICHAEL,
J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 965.

[71] . J.C. JACQUESY, R. JACQUESY et J. LEVISALLES,
Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, p. 1449.

[72] . W.J. WECLITER et H.C. MURRAY,
J. Org. Chem., 1963, 28, 755.

[73] . H. HEUSSER, M. ROTH, O. ROLN et R. ANGLIKER,
Helv. Chim. Acta, 38, 1178-1185.

[74] . P.A. PLATTNER, L. RUZICKA, H. HEUSSER et E. ANGLIKER,
Helv. Chim. Acta, 1947, 30, 385.

[75] . G. BACH, J. CAPITAINE et CH.R. ENGEL,
Canadian J. Chem., 1963, 46, 733.

[76] . R.F. ZURCHER,
Helv. Chim. Acta, 1963, 46, 2044.

[77a]. A. FURST, R.C. BERLO et S. HOOTON,
Chem. Rev., 1965, 65, 51.
b]. D. LLOYD, R.H. Mc DANGHALL et F.J. WASSEN,
J. Chem. Soc., 1965, 822.

[78] . R.J.A. ABRAHAM et J.R. MONASTERIOS,
J. Chem. Soc. (Perkin II) 1974, p. 662.

[79] . G. LUKACS,
Conférence Orsay, 8 mars 1976.

[80] . K. TORI, H. ISHII, Z.W. WOLKOWSKI, C. CHACHATY, M. SANGARE, F. PIRIOU et G. LUKACS,
Tetrahedron Letters, 1973, 13, 1077.

[81] . Nous tenons à remercier très vivement J. EINHORN dont les pertinentes remarques nous ont permis d'aborder cette étude.

[82] . W. VETTER, P. LONGEVIALLE, Mme F. KHUONG-HUU, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL,
Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, p. 1324.

[83] . Z. PELAH, P.H. WILLIAMS, H. BUDZIKIEWICZ et C. DJERASSI,
J. Amer. Chem. Soc., 87, 1965, p. 574.

[84] . L. DOLEJS, V. HANUS, V. CERNY et F. SORM,
Col. Czec. Chem. Com., 1963, 28, p. 1584.

[85] . C. MARAZANO et P. LONGEVIALLE,
C.R. Acad. Sci. Paris, 1973, t 277 (série c), p. 175.

. C. MARAZANO et P. LONGEVIALLE,
Bull. Soc. Chim. Fr., 1974, p. 1307.

. C. MARAZANO et P. LONGEVIALLE,
Org. Mass Spectro. 10, 1975, p. 441-447.

[86] . P. LONGEVIALLE, G.W.A. MILNE et H.M. FALES,
J. Amer. Chem. Soc., 1975, 95, p. 6666.